Aus der Kinderklinik des Olgahospitals
Chefarzt: Professor Dr. W. Hagge
des Pädiatrischen Zentrums der Landeshauptstadt Stuttgart

Mukokutanes Lymphknotensyndrom und infantile Periarteriitis nodosa

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Waldemar Ertelt
aus Immenstadt

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536516_0039

Aus der Kinderklinik des Olgahospitals
Chefarzt: Professor Dr. W. Hagge
des Pädiatrischen Zentrums der Landeshauptstadt Stuttgart

Mukokutanes Lymphknotensyndrom und infantile Periarteriitis nodosa

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität Tübingen

vorgelegt von
Waldemar Ertelt
aus Immenstadt

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr. H. Heimann

Berichterstatter : Professor Dr. W. Hagge

(Professor Dr. J.R. Bierich)

Für Sebastian

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome (MCLS) oder Kawasaki - Syndrom	2
2.1. Historische Übersicht	2
2.2. Diagnose	3
2.3. Differentialdiagnose	3
2.4. Epidemiologie	6
2.5. Ätiologie und Pathogenese	8
2.6. Klinischer Verlauf	10
2.7. Prognose	10
2.8. Autoptische Befunde	11
2.8.1. Klassifikation der Herzveränderungen	12
2.8.2. Reizleitungssystem und Herzklappen	14
2.9. Bioptische Befunde	15
2.10. Angiografischer Nachweis der Koronararterienveränderungen	16
2.11. Prognose des Koronararterienbefalls	17
2.12. Vergleich mit congenitalen Koronararterienaneurysmen	18
2.13. EKG - Befunde	19
2.14. Herzmuskelenzyme	19
2.15. Therapie	20

3. Infantile Periarteriitis nodosa (IPN) 21

3.1. Historische Übersicht und Klassifikation 21

3.2. Häufigkeit 21

3.3. Epidemiologie 23

3.4. Lebensalter bei Krankheitsbeginn 24

3.5. Klinisches Bild und Verlauf 24

3.6. Krankheitsdauer und Prognose 26

3.7. Diagnose 26

3.8. Bioptische Befunde 27

3.9. Pathologisch - anatomische Befunde 28

3.10. Ätiologie und Pathogenese 29

3.11. Therapie 31

4. MCLS und IPN 32

5. Kasuistik eines eigenen Falles 34

5.1. Klinisches Bild, Therapie und Verlauf 34

5.2. Laborbefunde, Röntgenbefunde, EKG 43

5.3. Pathologisch - anatomischer Befund 47

5.4. Besonderheiten des vorliegenden Falles im Vergleich zum MCLS und zur IPN 49

6. Diskussion 53

7. Zusammenfassung 64

8. Abbildungen 66

9. Literaturverzeichnis 75

1. Einleitung

Das "acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome" ist als neue "japanische Kinderkrankheit" seit 12 Jahren bekannt, aber erst vor 5 Jahren auch der englisch-sprachigen medizinischen Welt vorgestellt worden und wird seither in vielen anderen Ländern außerhalb Japans diagnostiziert.[1]

Dieses neue Krankheitsbild wurde in den letzten Jahren zunehmend häufiger mit einer in der Literatur sehr selten beschriebenen Krankheit in Verbindung gebracht, welche meist erst postmortal diagnostiziert wurde: der infantilen Periarteriitis nodosa.

In der vorliegenden Arbeit wird über den Krankheitsverlauf eines 3 Monate alten, männlichen Säuglings berichtet, bei welchem noch während der akuten Krankheitsphase die Diagnose eines "acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome" und auch der infantilen Periarteriitis nodosa gestellt wurde. Anhand dieses Falles werden die Beziehungen der beiden Krankheiten zueinander, ihre Komplikationen und deren frühzeitige Erkennung bzw. Behandlung diskutiert.

Der Kasuistik wird eine Beschreibung der Krankheitsbilder des "acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome" und der infantilen Periarteriitis nodosa vorangestellt.

---

[1] In der Bundesrepublik Deutschland erschien die erste Fallbeschreibung im Februar 1979 (19).

2. Acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome [2] (MCLS) oder Kawasaki - Syndrom (ICD.9.CM 446.1).

2.1. Historische Übersicht

Tomisaku Kawasaki, Kinderarzt am Department of Pediatrics des Japan Red Cross Medical Center in Tokyo, beschrieb 1967 eine charakteristische Erkrankung von 50 Säuglingen und Kleinkindern, welche Haut und Schleimhäute betraf (50), und in einigen Symptomen an das Erythema exsudativum multiforme, das Stevens-Johnson-Syndrom oder den Scharlach erinnerte. Wegen der doch signifikanten Unterschiede zu jenen Erkrankungen postulierte Kawasaki als neuen klinischen Symptomenkomplex das "acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome" (im weiteren abgekürzt als MCLS (50, 64)). Dem anglo-amerikanischen Sprachraum wurde das neue Krankheitsbild 1974 vorgestellt (52), nachdem dem Autor Kawasaki Beobachtungen über 168 eigene Fälle und den Koautoren Berichte über weitere 6000 Fälle in ganz Japan vorlagen.

Der erste Fall dieser Erkrankung wurde im Januar 1961 beobachtet, bis Ende 1972 wurden in einer einzigen Institution (Dept. Pediatrics, Japan Red Cross Medical Center) 168 Fälle diagnostiziert. Zur Erforschung des neuen Krankheitsbildes wurde 1970 das "Research Committee of MCLS" ins Leben gerufen, finanziell unterstützt vom

---

[2] ins Deutsche übersetzt: mukokutanes Lymphknotensyndrom. Die deutsche Übersetzung ist jedoch nicht einheitlich (19, 82).

Gesundheitsministerium der japanischen Regierung. Auf eine Fragebogenaktion dieser Organisation hin berichteten 415 Krankenhäuser bis 1970 über ihre Erfahrungen mit 3140 Fällen der neuen Krankheit, bei der zweiten Befragung gaben 518 Krankenhäuser 3098 Neuerkrankungen an. Eine Registrierung der Einzelfälle beider Umfragen bildete die Grundlage für eine epidemiologische Analyse und verbindliche Festlegung der diagnostischen Kriterien (Tabelle I).

2.2. Diagnose

Essentiell für die Diagnose des MCLS sind das 1. Kriterium und 3 der 4 anderen Kriterien der Gruppe A (Hauptsymptome). Die Gruppe B umfaßt weitere signifikante Symptome, welche jedoch ebenso wie die Laborbefunde nicht pathognomonisch sind für diese Erkrankung. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen der Tabelle I geben die Häufigkeit der Symptome an, nach Angaben der epidemiologischen Studiengruppe des MCLS Research Committee (Dr. Shigematsu) (101).

2.3. Differentialdiagnose

Differentialdiagnostisch müssen andere akute, fieberhafte Exanthemkrankheiten des Kindesalters ausgeschlossen werden wie der Scharlach, das Erythema exsudativum multiforme in seiner schweren Verlaufsform als Stevens-Johnson-Syndrom, Staphylokokkeninduzierte Epidermolysen und darüber hinaus die juvenile rheumatoide Arthritis bzw. die Subsepsis allergica Wissler, die Akrodynie und die infantile Form der Periarteriitis nodosa. Wegen ihrer relativen

Tabelle I : Diagnostische Kriterien des MCLS (101)

A Hauptsymptome

1. Fieber von 1-2 Wochen Dauer, auf antibiotische Therapie nicht ansprechend (95%)
2. Konjunktivitis bulbi, bilateral (90%)
3. Veränderungen der Lippen und der Mundhöhle
   a. Trockenheit, Rötung, Fissuren der Lippen (90%)
   b. Prominente Zungenpapillen, "Himbeerzunge" (80%)
   c. Diffuse Rötung der Mund- und Rachenschleimhaut (90%)
4. Periphere Veränderungen der Extremitäten
   a. Rötung der Handinnenflächen und Fußsohlen, "Palmar- und Plantarerythem" (90%)
   b. Induratives Ödem (Initialstadium) (90%)
   c. Membranöse Desquamation der Fingerspitzen (Rekonvaleszenzstadium) (95%)
5. Polymorphes Exanthem des Stammes ohne Blasen oder Krusten (90%)
6. Akute, nicht-eitrige Lymphknotenschwellung, cervikal, über 1,5cm Durchmesser (75%)

B Andere signifikante Symptome und Befunde

1. Karditis, insbesondere Myokarditis und Perikarditis
2. Diarrhoe (40%)
3. Arthralgien oder Arthritis (25%)
4. Proteinurie und Leukozyturie (30%)
5. Veränderungen von Laborwerten
   a. Leukozytose ($>15000/mm^3$) mit Linksverschiebung (50%)
   b. Leichte Anämie
   c. Beschleunigte BSG ($>50mm/h$) (70%)
   d. Positives CRP (+++) (70%)
   e. Erhöhtes Alpha-2-Globulin
   f. Negativer AST
6. Gelegentlich auftretende Veränderungen
   a. Aseptische Meningitis (5%)
   b. Leichter Ikterus oder leichte Erhöhung der Serumtransaminasen (5%)

Tabelle II : Differentialdiagnose des MCLS (modifiziert nach Kawasaki et al.(52))

	MCLS	Stevens-Johnson-Syndrom	Scharlach
Alter	unter 5 Jahren	3 - 30 Jahre	2 - 8 Jahre
Augen	Konjunktivitis ohne Eiter	Verschlossen mit Eiter und Pseudomembranen	Keine Veränderungen
Lippen	Ausgeprägte Rötung	Schwarz von verkrustetem Blut	Keine besondere Rötung
Mundhöhle	Diffuse Rötung, "Himbeerzunge"	Bläschen, Ulzerationen, Pseudomembranen	Tonsillitis, "Himbeerzunge"
Periphere Extremitäten	Auffallende Rötung und induratives Ödem der Palmae und Plantae,	nicht beschrieben	keine
	lamellöse Desquamation der Fingerspitzen	nicht beschrieben	ähnliche Desquamation
Exanthem	polymorph	polymorph mit Bläschen und Krusten	diffus, fein-papulös, leuchtend rotes Erythem
Lymphknoten-schwellungen	häufig, nicht-eitrig	gelegentlich	gelegentlich, manchmal eitrig
Rachenabstrich	uncharakteristisch	uncharakteristisch	hämolytische Streptokokken der Gruppe A (+++)
Penicillin-Therapie	unwirksam	unwirksam	wirksam
Autopsiebefunde der Koronararterien	auffallende Veränder-ungen	keine Veränderungen	keine Veränderungen

Häufigkeit sollen die erstgenannten Differentialdiagnosen tabellarisch zusammengefaßt werden (Tabelle II).

2.4. Epidemiologie

Epidemiologisch zeigt das MCLS folgende Besonderheiten (52) :
Knaben erkranken häufiger als Mädchen in einem Verhältnis von 1,5 : 1 (männlich : weiblich). 85% der erkrankten Kinder sind jünger als 5 Jahre mit einem Gipfel in der Altersverteilung zwischen dem 6. - 11. Lebensmonat für Knaben und dem 12. - 17. Lebensmonat für Mädchen. Die restlichen 15% der Erkrankungen treten zwischen dem 5. und 10. Lebensjahr auf.
Die jahreszeitliche Schwankung der Erkrankungshäufigkeit ist nur gering, mit leicht erhöhter Fallzahl in den Sommermonaten. Die absolute Häufigkeit der Erkrankung ist in Japan seit 1968 von Jahr zu Jahr angestiegen, wahrscheinlich bedingt durch die erhöhte Aufmerksamkeit der Kinderärzte für dieses neue Syndrom. Innerhalb Japans war die geographische Verteilung gleichmäßig. Eine familiäre Häufung wurde nicht beobachtet mit Ausnahme einer Einzelbeobachtung einer Erkrankung von Geschwistern in England (70).
Über Rezidive der Erkrankung wurde nur selten berichtet (62, 76).
Das MCLS verlor seinen Charakter als neue "japanische Kinderkrankheit" erst Jahre nach der Erstbeschreibung, als Beobachtungen auch aus anderen Ländern mitgeteilt wurden: Hawaii, 1974 (75,76), Korea, 1973 (55), Griechenland, 1975 (108), Türkei, 1977 (41), England, 1977 (31,40,94), Scandinavien, 1977 (1), Schottland, 1977 (96), Israel, 1977 (98), Ungarn, 1978 (85), Schweiz, 1978 (28,112), Deutschland, 1979 (19,82).

Goldsmith et al.(38) berichtete 1976 die ersten Fälle vom Festland der USA, in rascher Folge wurden dann weitere Erkrankungen aus den einzelnen Staaten der USA berichtet, z.B. aus Maryland (110), Arizona (46), Denver (65) und aus Tennessee (11). Während dem "Center for Disease Control" in Atlanta, Georgia, im Mai 1976 nur 14 Neuerkrankungen gemeldet wurden, konnte es im Januar 1978 schon über 232 Verdachtsfälle berichten, wovon sich 112 Fälle als gesichertes MCLS nachweisen ließen (80). Ähnlich wie in Japan schien sich die neue Krankheit "epidemisch" auszubreiten ohne regionale Schwerpunkte (80). Mortimer (81) empfiehlt eine systematische epidemiologische Untersuchung in 4 Phasen, um die Ursache des MCLS zu klären.

Über die Pädiatrie hinaus wurde das MCLS als neue Kinderkrankheit bekannt durch Editorials in den Zeitschriften Lancet (24), British Medical Journal (25) und JAMA (22, 44). In der Bundesrepublik Deutschland waren bis 1979 noch keine Veröffentlichungen mit Fallberichten erschienen (19, 82).

In epidemiologischer Hinsicht besonders interessant ist die Beobachtung von Kato et al.(49) über die Häufigkeit bestimmter HLA-Typen beim MCLS. Bei japanischen Patienten mit MCLS wurde das HLA-BW22-Antigen signifikant häufiger gefunden als bei normalen japanischen Kontrollpersonen (25,4% an Stelle von 11,8%), bei der weißen Rasse kommt es nur zu 5 - 6% vor. Der Subtyp BW22J2, welcher nur in der japanischen Bevölkerung vorkommt, machte den

größten Teil dieser Häufung aus (23,4% beim MCLS an Stelle von 9,2% bei Normalpersonen). Dieser Befund könnte, zumindest teilweise, die sehr viel höhere Inzidenz des MCLS in Japan erklären.

2.5. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie des MCLS konnte bislang noch nicht geklärt werden.
In den folgenden Arbeiten wird über Untersuchungen und Beobachtungen zur Ätiologie berichtet:
Kawasaki et al. (52) fanden bei ihren Patienten keinen Hinweis für eine bakterielle oder virale Ursache. In den Rachenabstrichen wurden selten hämolytische Streptokokken isoliert, der Antistreptolysin-O-Titer war nicht erhöht, Blutkulturen waren negativ. Die Komplementbindungsreaktion für eine Vielzahl von Viren war negativ (z.B. Adenovirus, Mumps-, Coxsackie-, Polio-, ECHO- und Herpes-simplex-Virus). Ebenso waren negativ der Rheuma-Faktor, der Coombs-Test, LE-Zell-Präparationen, der Paul-Bunnel-Test und die Kälte-Hämagglutination.
Hamashima et al. (39) fanden bei 8 Patienten elektronenmikroskopisch Rickettsien-ähnliche Strukturen in Biopsien von Haut und Lymphknoten und isolierten diese später auch aus Vollblut von Patienten. Ähnliche Befunde berichten Carter und Haynes (13), welche die Milz eines Patienten untersuchten. Shishido (zitiert bei 24) konnte diese Befunde nicht bestätigen, auch die Epidemiologie und das mangelnde Ansprechen einer antibiotischen Therapie sprechen gegen eine Rickettsien-Erkrankung. Die Akrodynie zeigt Ähnlichkeiten der klinischen Symptome

mit dem MCLS, sie trat plötzlich zu Beginn des 20. Jahrhunderts auf und betrifft etwa diesselbe Altersgruppe (16). Es konnte jedoch bei MCLS-Patienten keine erhöhte Quecksilber-Konzentration in Haaren, Blut oder Urin gefunden werden wie bei der Akrodynie (51). In jüngster Zeit fanden Kusakawa und Heiner (62) erhöhte Serum-Ig E-Spiegel während der akuten Krankheitsphase bei 20 Patienten, die 1 bis 2 Wochen nach Krankheitsbeginn am höchsten waren und in den folgenden 1 bis 2 Monaten wieder abfielen. Die Autoren diskutieren, daß spezifische Ig E-Antikörper eine wichtige Rolle bei der Pathogenese der Erkrankung spielen könnten, indem sie mittels chemischer Mediatoren die Permeabilität der Gefäße erhöhen und die Ablagerung von Immunkomplexen sowie eine Leukozytenmigration begünstigen könnten. Ein immunhistologischer Nachweis von Ig E in den Gefäßen konnte bisher nicht geführt werden.

Englische Autoren (31) vermuten eine Immunkomplexerkrankung, sie fanden während der akuten Phase Hinweise für zirkulierende Immunkomplexe mit Hilfe des Thrombozytenaggregations-Tests und eine Erniedrigung von Komplementfaktoren. Japanische Autoren (49) haben Immunkomplexe im Serum von Patienten nachgewiesen, die ihre höchste Konzentration während der Rekonvaleszenzphase vom 20. bis 30. Krankheitstag erreichten. Ein Zusammenhang des MCLS mit Varizellen- und Herpes-simplex-Erkrankungen ist wahrscheinlich zufällig und bei einigen Kindern berichtet worden, Barbour et al. (4) und Morens (79) diskutieren einen Zusammenhang mit einer Epstein-Barr-Virusinfektion.

2.6. Klinischer Verlauf

Der klinische Verlauf ist gekennzeichnet durch hohes Fieber von 1 bis 2 Wochen Dauer, welches durch eine antibiotische Therapie nicht beeinflußbar ist. Es wird begleitet von einer doppelseitigen Konjunktivitis, Rötung von Lippen und Mundschleimhaut, Prominenz der Zungenpapillen ("Himbeerzunge") und häufig auch Schwellung der cervikalen Lymphknoten. Am 3. bis 5. Krankheitstag erscheint ein polymorphes, maculo-papulöses Exanthem, welches mit einer ausgeprägten Rötung der Handinnenflächen und Fußsohlen beginnt und sich innerhalb von 2 Tagen über Extremitäten und Stamm ausbreitet, Hände und Füße schwellen ödematös an (indurativ es Ödem). Die beschriebenen Hautveränderungen gehen innerhalb einer weiteren Woche zurück. Während der 2. Krankheitswoche tritt eine ungewöhnliche, grob-lamellöse Abschälung der Haut auf, welche an den Finger- und Zehenspitzen beginnt und charakteristisch ist für das MCLS. Andere signifikante Symptome und Befunde, welche den klinischen Verlauf kennzeichnen, werden in Tabelle I aufgeführt, zu nennen sind insbesondere eine Karditis, Arthralgien und seltener eine aseptische Meningitis oder ein leichter Ikterus, sowie Blutbildveränderungen und pathologische Urinbefunde.

2.7. Prognose

Bis 1972 enthielten die diagnostischen Richtlinien, Teil B, des MCLS Research Committee die prognostische Aussage: "heilt ohne irgendwelche Residualschäden aus" und "nicht-tödliche Krankheit"; d.h. das

MCLS war bis dahin als nicht zum Tode führende Erkrankung mit sehr günstiger Prognose quoad sanationem et vitam angesehen worden (101). Tanaka (101) beschrieb 1965 den ersten Todesfall eines MCLS, ein 4 Monate altes Mädchen, welches plötzlich am 21. Tag der Erkrankung starb. Die autoptischen Befunde ergaben eine Arteriitis der Koronararterien mit aneurysmatischer Dilatation und thrombotischem Verschluß, periarteriitis-ähnliche Gefäßveränderungen wurden auch in verschiedenen anderen Organen gefunden. Die Spekulation des Autors, daß die beschriebene Arteriitis eine nicht nur zufällige Komplikation des MCLS sei, wurde zu dieser Zeit noch nicht akzeptiert wegen der großen Diskrepanzen zwischen der periarteriitis-ähnlichen Koronariitis beim relativ häufigen und prognostisch sehr günstigen MCLS und der sehr seltenen und fast immer tödlich verlaufenden infantilen Periarteriitis nodosa.

Während der weiteren Jahre bis 1972 wurden zunehmend häufiger plötzliche Todesfälle beim MCLS berichtet, die von Kawasaki initiierten Umfragen bzw. die Registrierung der japanischen Fälle ergab eine durchschnittliche Mortalitätsrate von 1,7% (0% - 2,6% in den Jahren 1964 - 1972), insgesamt wurden bis 1972 65 Todesfälle bekannt (52).

2.8. Autoptische Befunde

Tanaka et al. (102) berichtet 1976 folgende Ergebnisse einer systematischen Studie von 29 Autopsien japanischer Kinder mit tödlich verlaufenem MCLS :

75% der Fälle waren männlichen Geschlechts, 57% der Patienten waren<1 Jahr alt, 78%<2 Jahre alt. 70% der Patienten starben innerhalb der ersten 30 Krankheitstage, wobei in einem außergewöhnlichen Fall der plötzliche Herztod erst 8 Jahre nach Beginn des klinischen Syndroms eintrat. Ein ähnlicher Fall mit 4 symptomfreien Jahren wird von Kegel et al.(53) beschrieben.

Die Todesursache war in 85% der Fälle ein Herztod durch die koronare Arteriitis, welcher in 83% plötzlich und unerwartet eintrat. Pathologisch-anatomisch imponiert die vom Autor beschriebene "periarteriitis-nodosa-ähnliche" Arteriitis durch einen Befall der Koronararterien in allen 29 Fällen, der Nierenarterien in 8 Fällen, der mesenterialen Arterien in 6 Fällen, der testikulären Arterien in 5 Fällen und der iliakalen Arterien in 3 Fällen (jeweils soweit untersucht, die wirkliche Inzidenz könnte höher liegen). Außerdem wurden arteriitische Veränderungen auch in der Leber, dem Gastrointestinaltrakt, in Pankreas und Nebennieren gefunden. Auch Veränderungen der Cerebralgefäße wurden gefunden (43). Das histologische Bild ist charakterisiert durch entzündliche Veränderungen aller 3 Wandschichten der betroffenen Arterien.

2.8.1. Klassifikation der Herzveränderungen

Eine sehr differenzierte pathologisch-anatomische Untersuchung von Fujiwara und Hamashima (32) klassifiziert die Herzveränderungen in Relation zur Dauer der Erkrankung in die Stadien I bis IV: Tabelle III.

Tabelle III : Klassifikation der Herzveränderungen (nach Fujiwara und Hamashima(32))

	Stadientypische Gefäßveränderungen	Hauptäste der Koronararterien(KA)	Histologisches Bild	Weitere signifikante Veränderungen
Stadium I (0 - 9 Tage)[&]	Akute Vaskulitis und Perivaskulitis der Mikrogefäße und kleinen Arterien (+ Vasa vasorum der KA)	Entzündung der Adventitia und akute Endarteriitis, Media nicht beteiligt	Ödem, Infiltration von Neutrophilen, Eosinophilen und Lymphozyten	Akute Perikarditis, interstitielle Myokarditis, Endokarditis
Stadium II (12-25 Tg.)	Panvaskulitis und Perivaskulitis der größeren Gefäße (KA), Vaskulitis der kleinen Gefäße abklingend	Aneurysmen mit Thrombosierung oder proliferative Intimaschwellung, schwere Stenose/Verschluß	Infiltration von Entzündungszellen + Fibroblasten u. Fibrozyten; versch. Entzündungsstadien beim selben Pat.	Endo-, Myo-, Perikarditis, Phlebitis der größeren Venen
Stadium III (28-31 Tg.)	Granulationsgewebe, abgeklungene Angiitis der Mikrogefäße ohne Stenose, Perivaskulitis der kleinen Gefäße abklingend	Partielle oder totale Okklusion durch Granulationsgewebe	Granulationsgewebe	Verminderte Häufigkeit von Endo- und Myokarditis
Stadium IV (40 Tg. - 4 J.)	Narbenbildung, perivaskuläre Fibrose. Keine Zeichen rezidivierender Entzündung	Kalzifizierung, Rekanalisierung, schwere Stenosierung	Fibrotisches Narbengewebe	Massive Fibrose des Myokards und endokardiale Fibroelastose, leichte perikardiale Zellinfiltration

[&] Krankheitsdauer bis zum Tod

Diese Arbeit stützt sich auf die Untersuchungen von 20 Herzen von an MCLS verstorbener Patienten.

2.8.2. Reizleitungssystem und Herzklappen

Außer den im Vordergrund stehenden Gefäßveränderungen am Herzen zeigten 9/20 Patienten entzündliche Veränderungen des Reizleitungssystems, wobei keine Differenzierung zwischen Entzündung und Ischämie möglich war, da bei allen Patienten eine schwere Obstruktion/Stenose der großen Koronararterien bestand (32). Bei 6/20 Patienten fand sich eine nicht-verruköse Endokarditis der Klappen bzw. Vorhöfe ohne Kalzifizierung oder Deformierung der Klappen. In einer weiteren Studie von 10 Autopsiefällen konnten Fujiwara et al. (33) sogar in 9/10 Fällen pathologische Veränderungen im atrioventrikulären und in 5/10 Fällen auch im sinuatrialen Reizleitungssystem nachweisen. Im frühen, akuten Stadium herrschte die Entzündung mit Infiltration von Neutrophilen und Lymphozyten vor, in den späten Stadien waren eine perivaskuläre Fibrose der Mikrogefäße und eine Infiltration von Fettzellen auffallend, das Lumen der Arterien des AV- und sinuatrialen Knotens war durch den angiitischen Prozeß stark stenosiert. Als feiner Indikator des akuten Stadiums der AV-Überleitungsstörung durch die Entzündung wurde in 4/10 Fällen eine Verlängerung des PQ-Intervalls im EKG registriert. Die pathologisch-anatomischen und die elektrokardiografischen Veränderungen zeigten in 7/8 Fällen eine gute Korrelation. Zusammenfassend vermutet der Autor, daß das Exanthem, die Rötung der Lippen sowie der Hände und Füße mit indurativem Ödem und das hohe Fieber

Ausdruck der generalisierten Vaskulitis und Perivaskulitis der Mikrogefäße und kleinen Arterien im ganzen Körper sind.

2.9. Bioptische Befunde

Tomisawa et al.(105) untersuchten 10 Biopsien des Endomyokards. Lichtmikroskopisch fand sich eine Vermehrung von Histiozyten im Myokard, elektronenmikroskopisch fielen myofibrilläre Veränderungen und ein vermehrter Glykogengehalt auf als Zeichen degenerativer Veränderungen.

Biopsien der cervikalen Lymphknoten bei mehreren Patienten (38, 50, 113) zeigten eine Proliferation von Retikulumzellen, eine follikuläre Hyperplasie und eine Endothelschwellung der post-kapillären Venolen.

Die Gefäßveränderungen der Haut untersuchten Hirose und Hamashima (42) in 27 Hautbiopsien von Patienten im akuten Exanthemstadium des MCLS. Ihre Ergebnisse sprechen dafür, daß die Vaskulitis in den Kapillaren und kleinkalibrigen Gefäßen beginnt und sich dann auf größere Gefäße erstreckt, Arterien und Venen sind gleichermaßen betroffen. Die initialen Veränderungen wurden in den endothelialen Zellen gefunden und breiteten sich von da nach außen auf die gesamte Gefäßwand aus. Die Befunde der degranulierten Mastzellen, der ausgeprägten Gefäßdilatation und des kutanen Ödems im frühen Stadium erinnerten die Autoren an eine Hypersensibilitätsreaktion vom verzögerten Typ.

2.10. Angiografischer Nachweis der Koronararterienveränderungen

Als die Todesfälle an koronarer Herzkrankheit beim MCLS bekannt wurden, konzentrierte sich das Interesse auf den klinischen Nachweis der Herzbeteiligung und insbesondere auf den angiografischen Nachweis der Koronararterienveränderungen.

Takao et al.(100) untersuchte 72 Patienten und fand bei 40/54 Pat. eine signifikante Herzbeteiligung in Form von EKG-Veränderungen. Eine retrograde Aortografie und Koronarangiografie bei 17 dieser Fälle zeigte bei 14 Kindern (82%) Aneurysmen, Verengerungen und Schlängelungen oder Obstruktionen der Koronararterien. 8 dieser 72 Patienten (11%) entwickelten eine Papillarmuskeldysfunktion mit Mitralinsuffizienz und progressivem Herzversagen, nur 1 Kind starb in der 4. Krankheitswoche. Aus dem Bericht des Autors läßt sich nicht ablesen, ob nur Kinder in der akuten Phase oder solche mit dem günstigen Verlauf des MCLS angiografiert wurden, bzw. welche Relation zwischen EKG- und Angiografieveränderungen bestanden.

In einer anderen Untersuchungsreihe von 12 Patienten, welche das akute Krankheitsstadium - teils mit klinischen Zeichen der Herzbeteiligung - überstanden hatten, fanden Kitamura et al.(57) bei 6 von 12 Kindern aneurysmatische Erweiterungen und/oder Verschlüsse der Koronararterien mit Zeichen des Myokardinfarktes; in 2 Fällen bestanden so ausgeprägte Veränderungen, daß jeweils eine koronare Bypass-Operation indiziert war, welche in beiden

Fällen erfolgreich war. Derselbe Autor berichtet über einen 4 jährigen Knaben, welcher 10 Monate nach der akuten Erkrankung einen Myokardinfarkt durch angiografisch nachgewiesenen Koronararterienverschluss erlitt und ebenfalls erfolgreich mit einer Bypass-Operation behandelt wurde (56).

Kato et al.(48) fand bei 12/20 Patienten (11 der 12 Kinder waren Knaben) in verschiedenen Stadien der Erkrankung abnorme Koronarangiogramme, 7/12 Patienten hatten Koronararterienaneurysmen, 18/20 Patienten hatten abnorme EKG-Befunde.

Kato et al.(49) untersuchte 85 von 205 Patienten koronarangiografisch und wies bei 22/85 Patienten (25,9%) Koronaraneurysmen nach. Die Patienten mit Koronaraneurysmen zeigten eine signifikante Häufung des HLA-BW15-Antigens gegenüber den Patienten ohne Koronaraneurysmen bzw. gegenüber Normalpersonen (27,3% : 12,7% : 6,8%).

2.11. Prognose des Koronararterienbefalls

Zwar überstehen 98% der Patienten mit MCLS die Erkrankung ohne Residualschäden, über den Zustand der Koronararterien ist bei der Mehrzahl der Fälle jedoch nichts bekannnt. Eine Langzeitprognose kann aus dieser Sicht nur mit Vorsicht gestellt werden. Mehrere Spättodesfälle durch koronare Herzkrankheit 1 bis 8 Jahre nach Krankheitsbeginn sprechen dafür, daß die Koronararterien auch subklinisch erkranken können (53, 101). Kegel et al.(53) empfiehlt in der akuten Phase eine extensive kardiologische Diagnostik, bei allen

Kindern mit Zeichen einer Herzbeteiligung sieht er die Indikation zur Angiografie gegeben. Der 12 jährige Patient von Kegel et al.(53) hatte 4 symptomfreie Jahre, bevor er plötzlich vor der geplanten Bypass-Operation an einem ausgedehnten Myokardinfarkt starb. Mit Hilfe von Serien-Koronarangiografien im Abstand von 6 Monaten konnte Kato et al. (48) bei 2/4 Kindern eine komplette Rückbildung der Aneurysmen nachweisen, bei den beiden anderen Kindern fanden sich noch bis 2 Jahre nach Krankheitsbeginn ein symptomloses Aneurysma bzw. eine Mitralinsuffizienz durch Papillarmuskeldysfunktion. Nach Onouchi et al. (86) ist die Praedilektion der großen Koronararterienstämme für Aneurysmen bedingt durch die Besonderheit ihrer Versorgung durch nutritive Vasa vasorum und deren arteriitischen Befall.

2.12. Vergleich mit congenitalen Koronararterienaneurysmen

Ein weiterer interessanter Gesichtspunkt ergibt sich für einige Autoren (3, 57, 88) aus dem Vergleich mit den congenitalen Koronararterienaneurysmen (47, 95). Sie halten es für möglich, daß sich unter diesem Begriff für idiopathische Aneurysmen einige für längere Zeit symptomfreie Aneurysmenträger nach überstandenem MCLS verbergen könnten, zumal die akute Phase des MCLS leicht der Aufmerksamkeit entgeht oder als virales Exanthem fehldiagnostiziert wird. Erwähnenswert ist hier besonders der Patient von Kato et al. (48), welcher noch nach 2 Jahren nachweisbare, symptomlose Aneurysmen

hatte und der Patient von Ahlström et al.(1), welcher 3 Jahre nach überstandenem MCLS nachweisbare Koronaraneurysmen hatte und bislang 9 Jahre symptomfrei überlebte.

2.13. EKG - Befunde

Das MCLS Research Committee berichtet eine Karditis-Häufigkeit von 4% (102), Onouchi et al. (86) und Asai et al.(zitert bei 53) fanden jedoch EKG-Veränderungen und eine röntgenologisch nachweisbare Herzvergrößerung in nahezu allen Fällen während des akuten Stadiums. Takao et al. (100) fanden EKG-Veränderungen bei 53/72 Patienten in Form von PR - QT - Verlängerungen, von ST - T - Veränderungen und einer Niedervoltage. Das EKG kann die Zeichen einer Myoperikarditis zeigen oder einer Myokardischämie (86), letztere besonders nach der Ausbildung von Aneurysmen oder einer Arteriitis der intramyokardialen Gefäße im aktiven Entzündungsstadium. Während der Ausheilungsphase kann sich die myokardiale Ischämie bessern, so daß in den meisten Fällen die EKG-Veränderungen wieder zurückgingen.

2.14. Herzmuskelenzyme

Das kardiogene Isoenzym der LDH ist selten erhöht im Verlauf der Erkrankung (48). Auch bei den 20 Patienten von Onouchi et al. (86) waren die Transaminasen und die myokardiale LDH nicht erhöht, auch nicht in den Fällen mit Herzvergrößerung. Die CPK wurde von den Autoren nicht bestimmt.

2.15. Therapie

Eine Therapie mit den verschiedensten Antibiotika zeigte keinen Einfluß auf den Fieberverlauf (11, 22, 31, 52, 65, 76). Kortikosteroide haben einen fiebersenkenden Effekt, können den Verlauf aber wahrscheinlich nicht verkürzen (1, 28, 52, 76, 113). Nach Meinung von Onouchi et al. (86) scheint ein früher Einsatz der Steroide wirksam zu sein als Praevention und als Therapie einer Herzbeteiligung. Kato et al. (117) behandelten 92 Patienten mit 5 verschiedenen Therapie-Protokollen. In der Steroid-behandelten Gruppe wurden in 64,7% der Fälle (11/17 Pat.), bei der mit einem Antibiotikum alleine behandelten Gruppe in 20% der Fälle (5/25 Pat.) und in der mit Aspirin behandelten Gruppe nur in 11% der Fälle (4/36 Pat.) Koronaraneurysmen nachgewiesen. Diese Befunde lassen vermuten, daß die Steroide ein Fortschreiten der Koronararterienläsionen bewirken.

Antikoagulantien wurden eingesetzt, wenn Aneurysmen der Koronararterien nachgewiesen wurden (1, 48, 86).

Melish et al. (76) und Kato et al. (117) halten eine Therapie mit Aspirin für indiziert wegen des antipyretischen, antiinflammatorischen, antirheumatischen und thrombozytenaggregation-hemmenden Effektes, besonders bei einer gleichzeitig bestehenden Thrombozytose.

3. Infantile Periarteriitis nodosa (IPN) (ICD.9.CM 446.0)

3.1. Historische Übersicht und Klassifikation

Das Krankheitsbild der Periarteriitis nodosa wurde erstmals 1866 von Kussmaul und Maier (63) beschrieben als eine "eigenthümliche Arterienerkrankung", welche besonders mittelgroße Arterien im splanchnischen Bereich betraf. 1930 unterteilte Arkin (2) das Krankheitsbild aufgrund histologischer Veränderungen in 4 Stadien mit unterscheidbaren klinischen Symptomen. In der Folgezeit wurden verschiedene Arterienveränderungen entzündlicher Art - auch an sehr kleinen Arterien - als Periarteriitis nodosa beschrieben, erst Zeek (114) stellte 1953 klarer definierte Kriterien der Periarteriitis nodosa auf mit Hilfe klinischer Untersuchungen und Tierexperimenten (s. Tabelle IV). Er unterschied sie von anderen Formen der nekrotisierenden Angiitis (115) wie der Hypersensibilitätsangiitis, der rheumatischen Arteriitis, der allergisch-granulomatösen Angiitis CHURG-STRAUSS und der Arteriitis temporalis HORTON . Von Rose und Spencer (92) wurden 1957 die Charakteristika der Erkrankung mit und ohne Lungenbeteiligung beschrieben.

3.2. Häufigkeit

Zur Periarteriitis nodosa im Kindesalter lagen bis 1958 über 102 Fallberichte vor (36), in der englischsprachigen Literatur wurden nur 66 Erkrankungen bei Kindern über 2 Jahren berichtet (10, 71, 90). Sehr viel seltener ist die infantile Form der

Tabelle IV : Pathologisch - anatomische Klassifikation der Periarteriitis nodosa nach ARKIN und ZEEK

ARKIN (2)	ZEEK (114)
Stadium I : Degenerative Phase mit Nekrose in der Media, Ödem und fibrinösem Exsudat im Bereich der Elastica interna.	Ödem und Degeneration der kollagenen Adventitia.
Stadium II : Akut - entzündliche Phase mit dichten Zellinfiltraten in Adventitia und Media.	Fibroblastische und histiozytäre Proliferation der Adventitia.
Stadium III : Granulationswucherungen in der Media, ausgehend von der Adventitia und auf die Intima übergreifend.	Fibrinoide Nekrose der Media und Infiltration von Entzündungszellen.
Stadium IV : Heilung durch Ersatz der differenzierten Gefäßwand durch indifferentes Narbengewebe.	Proliferation des fibroblastischen Granulationsgewebes.
Stadium V : ---	Abheilung durch Narbengewebe.

Periarteriitis nodosa. Im Säuglingsalter sind bis 1974 nur 27 Fälle veröffentlicht worden (61), teils als Einzelbeobachtungen (z.B. 8, 9, 15, 17, 34, 35, 37, 45, 58, 61, 66, 67, 69, 84, 97, 104, 109, 111), teils mit vergleichender Gegenüberstellung der bis dahin in der Literatur bekannten Fälle (72, 78, 83, 87, 89, 91). Über die Häufigkeit des Vorkommens der IPN gibt es nur vereinzelt Zahlenangaben. Becker und Kellerer (8) errechneten aus einem Sektionsgut von 15 Jahren 1 Fall von IPN auf 12000 Obduktionen oder von 1‰ an gefäßbedingten Herzschäden gestorbener Neugeborener, Säuglinge und Kleinkinder. Auf 9 Fälle von Periarteriitis nodosa im Erwachsenenalter kam 1 Fall von kindlicher Periarteriitis nodosa.

3.3. Epidemiologie

Eine Epidemiologie der IPN gibt es wegen der großen Seltenheit der Erkrankung nicht, es gibt jedoch Beobachtungen über ein familiäres Auftreten bzw. Hinweise für hereditäre Faktoren. Leff et al. (66) berichten über die Erkrankung von 2 Geschwistern im Alter von 8 bzw. 9 Monaten, welche nach 22 bzw. 49 Monaten zum Tode führte. Bei der Mutter der Kinder wurde ein systemischer Lupus erythematodes (SLE) diagnostiziert, die Schwester der Mutter hatte positive antinukleäre Antikörper ohne klinische Symptome, weitere Familienmitglieder hatten anamnestisch ein rheumatisches Fieber und ausgeprägte Allergien gegen Arzneimittel. Die Mutter des von Benyo und Perrin (9) berichteten 8 Monate alten Patienten hatte anamnestisch eine rheumatoide Arthritis.

3.4. Lebensalter bei Krankheitsbeginn

Das durchschnittliche Lebensalter bei Krankheitsbeginn lag für die 19 Fälle von Munro-Faure (83) bei 4,3 Monaten, deMatteis und Vesi (72) fanden in der Literatur 12 Fälle, die innerhalb der ersten 3 Lebensmonate erkrankten: die jüngsten Patienten starben kurz nach der Geburt mit periarteriitischen Veränderungen ausschließlich der Pulmonalarterien (23, 26). Weitere Kinder im Neugeborenenalter erkrankten am 4. Lebenstag (68), am 7. Lebenstag (45) und am 10. bzw. am 25 Lebenstag (111). Nach Locher et al. (69) waren 70% von 28 Säuglingen mit IPN jünger als 6 Monate.

3.5. Klinisches Bild und Verlauf

Das klinische Bild der IPN wurde anhand von 20 gut dokumentierten Fällen von Roberts und Fetterman (91) beschrieben, die charakteristischen Befunde und Symptome sind nach ihrer Häufigkeit geordnet in der Tabelle V zusammengestellt.

Auch Munro-Faure (83) fand bei mindestens 8 von 19 Fällen charakteristische klinische Manifestationen der Erkrankung, welche eine Diagnose erlauben: Exanthem (alle 8), Fieber (7), Leukozytose (7), Konjunktivitis (6), Pharyngitis (6), cervikale Lymphknotenschwellungen (4), Husten (4).

Der klinische Verlauf wird beschrieben wie derjenige einer akuten, fieberhaften Exanthemerkrankung mit Konjunktivitis, Rhinitis und Husten. Wenn die katarrhalischen Zeichen und das Exanthem zurückgehen, das Fieber jedoch für mehrere Wochen persistiert und eine Hypertension, EKG-Veränderungen, pathologische Urinbefunde und

Tabelle V : Klinische Symptome und Befunde der IPN bei 20 Fällen nach Roberts und Fetterman (91).

A. Klinische Manifestationen	Zahl der Patienten
1. Prolongiertes oder intermittierendes Fieber von mehrwöchiger Dauer	16
2. Exanthem	15
erythematöse Maculae	12
Erythema exsudat. multiforme	3
Urtikaria	1 §
3. Konjunktivitis	10
4. Husten oder stöhnende Atmung	10
5. Herzinsuffizienz	7
6. Pathologische ZNS - Zeichen	6
7. Hypertension	2/4 &
8. Perikarderguß (bestätigt durch Perikardiocentese)	2
9. Gangrän der Extremitäten	2
B. Laborbefunde	
1. Pathologische Urinbefunde	12/16
2. Rö - Thoraxaufnahme	
a. Veränderungen am Lungenparenchym	10/15
b. Kardiomegalie	8/13
3. EKG - Veränderungen	6/7

§ 1 Säugling hatte eine Urtikaria und ein maculöses Erythem

& Zahl der Fälle mit positiven Befunden / Zahl der Fälle, bei denen die entsprechende Untersuchung gemacht wurde

eine röntgenologisch nachweisbare Kardiomegalie hinzutreten, sollte an das Vorliegen einer IPN gedacht werden (91). In Hinsicht auf die unterschiedliche Krankheitsdauer bis zum meist tödlichen Ausgang differenzieren deMatteis und Vesi (72) akute, subakute und chronische Verläufe, wobei die akuten Formen innerhalb weniger Wochen zum Tode führen. Chronische Verläufe der IPN wurden nicht beschrieben. Eine rezidivierende klinische Symptomatik mit freiem Intervall von 4 Wochen zeigte der Patient von Chamberlain und Perry (15).

3.6. Krankheitsdauer und Prognose

Die Krankheitsdauer bis zum Tod betrug bei 13 von 16 Patienten mit vollständigen Angaben 35 Tage (3 Wochen bis 5 Monate) bei Munro-Faure (83). Roberts und Fetterman (91) errechneten eine mittlere Überlebenszeit von 27 Tagen. Die Prognose der IPN ist demnach sehr schlecht, die längsten Überlebenszeiten wurden von Chamberlain und Perry (15) mit 9 Monaten, Nuyts et al. (84) mit 9 Monaten, Glanz et al. (35) mit 12 Monaten und von Leff et al. (66) mit 22 und 49 Monaten mitgeteilt. Die IPN zeigt ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts mit 2 : 1 in der Zusammenstellung von Roberts und Fetterman (91).

3.7. Diagnose

Die Diagnose der IPN wurde gewöhnlich erst post mortem gestellt, in 2 Fällen wurde sie im Verlauf der Krankheit vermutet und nur in 2 weiteren Fällen konnte sie intravital gestellt werden mit Hilfe der Koronarangiografie (15, 35).

Chamberlain und Perry (15) diagnostizierten bei einem 5 Monate alten Mädchen mit Zeichen der Herzinsuffizienz eine IPN aufgrund des klinischen Bildes und der nachgewiesenen Koronar- und beidseitigen Brachialarterienaneurysmen. Glanz et al. (35) fanden 4 Wochen nach den klinischen Zeichen eines Myokardinfarktes bei einem 13 Monate alten Knaben multiple Koronararterienaneurysmen, welche 1 Jahr nach Therapie mit Kortikosteroiden und Azathioprin zurückgegangen waren.

McMartin et al. (73) untersuchte ein 8 jähriges Mädchen wegen ischämischer Herzbeschwerden bei Belastung und fand multiple isolierte Koronararterienaneurysmen. Die Patientin war im Alter von 5 Jahren fieberhaft erkrankt mit einem Exanthem und Polyarthritis, welche sich auf eine Steroidtherapie nicht besserte. Einen ähnlichen Krankheitsverlauf beschreibt auch Liddicoat et al. (67).

3.8. Bioptische Befunde

Die Muskelbiopsie stellt im Gegensatz zur Periarteriitis nodosa im Erwachsenenalter keine diagnostische Hilfe dar (66), da nur in 1 von 20 Fällen die Arterien der Muskulatur betroffen waren. Dahl et al. (21) weisen auf die diagnostische Hilfe einer Hodenbiopsie hin mit einem positiven Ergebnis in 20% der untersuchten Patienten.

In bestimmten Fällen kann auch eine Nierenbiopsie durch transLumbale Punktion zur Diagnose führen (66, 68, 84, 97), wegen der Gefahr von Nachblutungen aus Mikroaneurysmen hält Royer et al.(93)

diese Untersuchung jedoch für kontraindiziert.

Wenn subkutane Knötchen beobachtet werden (in 20% der Fälle nach Raffi et al. (89)), kann auch eine Biopsie dieser Hautveränderungen zur Diagnose führen (66, 68, 72, 84).

3.9. Pathologisch - anatomische Befunde

Die pathologisch-anatomischen Befunde der IPN sind gekennzeichnet durch die ganz im Vordergrund stehenden arteriitischen Veränderungen der Koronararterien, welche in 90% der Fälle betroffen waren (91), 11x in Form von aneurysmatischen Erweiterungen, 9x fanden sich zusätzlich Myokardinfarkte und 8x arteriitische Läsionen auch in kleinen intramyokardialen Arterien. In einem Fall war auch das Reizleitungssystem des Herzens betroffen (104). Häufig waren jedoch einzig die Koronararterien betroffen (3, 20, 83). In der Häufigkeit des Befalls an zweiter Stelle stehen die Nierenarterien (11x), in 7 Fällen begleitet von ischämischen Infarkten. Die Verteilung der Gefäßveränderungen bei den 20 Fällen von Roberts und Fetterman (91) ist in Tabelle VI zusammengefaßt.

Die klinischen Manifestationen und die Beteiligung der Organsysteme im Kindesalter unterscheiden sich von denen der IPN und entsprechen im wesentlichen denen bei Erwachsenen (10, 71, 90).

Die histologischen Befunde der IPN am kardiovaskulären System (91) entsprechen nach der Klassifikation von Arkin meist der exsudativen oder reparativen Phase mit entzündlicher Zellinfiltration, Ödem und

Tabelle VI : Pathologisch - anatomische Verteilung der Gefäß-veränderungen bei IPN bei 20 Fällen nach Roberts und Fetterman (91).

A. Dominierende arterielle Läsionen	Zahl der Patienten
Koronararterien	18
Pulmonalarterienstamm	1
Offener Ductus arteriosus	1
B. Veränderungen am Herzen	
Kardiomegalie	14
Myokardinfarkt	9
Perikardiale Beteiligung	
Seröser Erguß	5
Hämoperikard	1
Perikarditis	1
Adhäsive Perikarditis	1
Epikarditis	1
Intramyokardiale Arterien	8
C. Infarkte von Organen	
Niere	7
Milz	3
Gliedmaßen	2

D. Andere arterielle Läsionen

Renal	11	Hepatisch	3
Periadrenal	9	Uterin	3
Intestinal	6	Epididymal	3
Pankreatisch	4	Iliakal	3
Milzarterien	4	Prostatisch	2
Pulmonal	3	Testikulär	2

In Einzelfällen auch : Arterien der Zunge, der quergestreiften Muskulatur, des Ösophagus, der Blase, der Trachea und der brachialen, intercostalen, vertebralen und lumbalen Arterien.

Degeneration von Media und Adventitia, Untergang der Lamina elastica interna und ausgeprägte endarterielle fibroblastische Proliferation. Eine fibrinoide Mediadegeneration wurde bei den 2 eigenen Fällen von Roberts und Fetterman (91) nur in einer kleinen Arterie der Blasenwand beschrieben, insgesamt war die Häufigkeit bei 20 Fällen nur 40%. Ähnliche Veränderungen werden auch von Munro-Faure (83) beschrieben mit partieller Destruktion der Lamina elastica interna, Ersatz der zerstörten Media durch ödematös-amorphes Material ohne die typischen Färbeeigenschaften des Fibrinoids, exsudative Läsionen der Adventitia charakterisiert durch Infiltration von Entzündungszellen und adhärente, teilweise organisierte Thromben der großen Koronararterien.
Trotz des akuten Verlaufs der Erkrankung mit einer mittleren Krankheitsdauer von nur 27 Tagen überwiegen histologisch nicht die fibrinoide Nekrose als Charakteristikum der degenerativen Phase sondern die Endarteriitis mit reaktiver intimaler Proliferation der späten exsudativen Phase oder die Zeichen des Umbaus der Arterienwand in der reparativen Phase (91). In Einzelfällen wurde auch ein ausgeprägtes Narbenstadium gefunden (104).

3.10. Ätiologie und Pathogenese

Die Ätiologie und Pathogenese der IPN ist noch unbekannt. Einzelberichte weisen auf einen hereditären Faktor hin, der sich in Geschwistererkrankungen (66) oder einer Häufung von Kollagenosen

und Allergien in derselben Familie manifestieren könnte (66). Die auslösenden Faktoren für die Krankheit bei Neugeborenen (23, 26, 45, 68, 111) müssen schon in utero wirksam gewesen sein.

Die ätiologische Bedeutung vorausgehender viraler oder bakterieller Infektionen oder vorausgehender Impfungen bleibt unklar (83, 92, 69, 72, 114, 115), von den meisten Autoren wird ein immunologischer Mechanismus im Sinne einer Allergie oder hyperergischen Reaktion vom anaphylaktischen Typ angenommen, welcher durch verschiedene Noxen bzw. Antigene ausgelöst werden kann. Morphologisch entsprechen die Gefäßwandveränderungen weitgehend der Immunreaktion vom Typ III nach GELL und COOMBS (Arthus - Typ) mit Ablagerungen von Immunkomplexen in die Gefäßwand, Aktivierung des Komplementsystems und konsekutiver Entzündung. Außer dem Mengenverhältnis zwischen Antigen und Antikörper bei der Bildung von Immunkomplexen spielt wahrscheinlich auch die Größe der Immunkomplexe eine Rolle (69). Ein Modell dieser Vorgänge wurde von Cochrane (18) entworfen. In Übereinstimmung mit dieser Hypothese wurden bei dem 4 Monate alten Patienten von Villard et al. (109) immunhistologisch Ig M - Ablagerungen in den Koronar- und Nierenarterien, lokalisiert in der Intima und Media, demonstriert, ebenso im Endokard und entlang der glomerulären Basalmembranen. HBs - Antigen und - Antikörper im Serum waren negativ.

Bei Erwachsenen mit Periarteriitis nodosa konnten Immunkomplexe des HBs - Antigens, Immunglobulin, Beta -1-C- globulin und die Komponente C1q des Komplements in den Gefäßläsionen nachgewiesen werden, welche nur im frühen Stadium der Erkrankung in größeren Mengen gefunden wurden und mit zunehmendem Alter der Gefäßveränderungen wieder verschwanden (77). In nahezu allen Fällen bestand gleichzeitig eine Glomerulonephritis durch Immunkomplexe, HBs - Antigen und HBc - Antigen konnte in den Leberzellen nachgewiesen werden. Ähnliche Beobachtungen über die Rolle von Immunkomplexen in der Pathogenese der Periarteriitis nodosa wurden auch von Zuckerman (116) und Trepo et al. (106, 107) mitgeteilt. Die Mechanismen der Immunkomplex-Vaskulitis werden entsprechend dem derzeitigen Wissensstand schematisch dargestellt bei Fauci (29), wonach eine erhöhte Gefäßpermeabilität - resultierend aus Ig E-vermittelten Reaktionen und vasoaktiven Aminen von Thrombozyten - die Ablagerungen der zirkulierenden Immunkomplexe begünstigt. In diesem Zusammenhang erscheint die Beobachtung von Krous et al. (59) von Interesse, welche bei 2 Säuglingen, die an einer IPN starben, erhöhte Serum-Ig E-Konzentrationen fanden.

3.11. Therapie

Die therapeutischen Erfahrungen bei der IPN sind gering, da die Zahl der behandelten Patienten klein ist und die Diagnose nur in Ausnahmefällen zu Lebzeiten der Kinder gestellt wurde.

Eine Therapie mit den verschiedensten Antibiotika war generell ohne Einfluß auf den Krankheitsverlauf, insbesondere auf den Fieberverlauf (8, 9, 15, 17, 34, 35, 58, 61, 69, 72, 78, 83, 84, 87, 89, 91, 104, 109). Unter der Annahme einer hyperergischen Erkrankung, einer akuten Virus-Myokarditis, einer Systemerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen oder einer Immunkomplexerkrankung wurden Kortikosteroide allein gegeben : Hydrocortison (91), Prednison (8, 10, 15, 35, 37, 60, 61, 68, 69, 71, 72, 74, 84, 90, 91), Dexamethason (9) oder in Kombination mit Azathioprin (35, 54, 74, 84) oder Zyclophosphamid (60, 90) gegeben. Mit dieser Behandlung konnte der Krankheitsverlauf nur in Einzelfällen günstig beeinflußt werden, meist durch eine Kombination von Kortikosteroiden und Azathioprin (35, 54).

4. MCLS und IPN

Neben der Übereinstimmung der pathologisch-anatomischen Befunde des MCLS und der IPN (1, 2, 7, 28, 32, 33, 64, 96, 101, 102, 103) wurde schon frühzeitig auch auf die Ähnlichkeit der klinischen Symptomatik hingewiesen. Tanaka et al. (102) diagnostizierten 1961 bei einem 10 Monate alten Patienten eine IPN, welche retrospektiv aufgrund der klinischen Erscheinungen die diagnostischen Kriterien des MCLS erfüllte. Ähnliches vermerken Stechenberg et al. (99) über den Patienten Liddicoats et al. (67).

Ein als MCLS interpretierbares klinisches Krankheitsbild wird bei

zahlreichen Patienten mit infantiler Periarteriitis nodosa beschrieben: (9; 17; 20: case 2,3; 35; 37; 58; 59: case 2; 66: case 1,2; 72: case report; 83: case report; 91: case 2; 104; 109).

Nach Meinung von Fujiwara et al. (33) läßt sich das MCLS weder klinisch noch pathologisch-anatomisch von der IPN unterscheiden.

5. Kasuistik eines eigenen Falles (S.E., geb. 5.6.78)

5.1. Klinisches Bild, Therapie und Verlauf

Familienanamnese: Der Urgroßvater und die Großmutter väterlicherseits seien an einer Leukämie gestorben. Der Vater des Kindes ist 29 Jahre, die Mutter 25 Jahre alt, beide Eltern und eine 19 Monate alte Schwester des Patienten sind gesund.

Eigenanamnese: Der Schwangerschaftsverlauf war durch eine Hyperemesis in Mens II und III sowie in Mens VIII und IX kompliziert, Spontangeburt 2 Wochen vor dem errechneten Termin.

Geburtsgewicht: 3625 g, Länge: 53 cm, Apgar-Index 10 nach 1 min.

Bisherige Erkrankungen: Soordermatitis des Windelbereichs in den ersten Lebenswochen, Otitis media akuta beidseits 1 Monat vor Krankheitsbeginn mit Erythromycin behandelt, keine Impfungen.

Das Kind habe seit Geburt eine blasse Hautfarbe gehabt, insbesondere ein sehr blasses Gesicht, Hände und Füße.

Jetzige Anamnese: Krankheitsbeginn am 13.9.78 mit Fieber bis $39^{o}C$, es wurden fiebersenkende Zäpfchen und Erythromycin verordnet, welches insgesamt 4x gegeben wurde. Wegen anhaltend hohen Fiebers Vorstellung beim Kinderarzt am folgenden Abend, welcher aufgrund eines generalisierten feinfleckigen papulösen Exanthems ein Exanthema subitum vermutete und das Antibiotikum absetzte.

Den Eltern fiel im weiteren eine intensive Rötung der Mundschleimhaut, der Lippen und der Zunge in Art einer Himbeerzunge auf,

außerdem eine Schwellung der Hände und Füße mit Rötung der Handinnenflächen und Fußsohlen. Der telefonisch um Rat befragte Arzt diagnostizierte jetzt eine Scharlacherkrankung. Da sich der Allgemeinzustand des Kindes jedoch verschlechterte mit ständigem Husten, wimmerndem Schreien und Berührungsempfindlichkeit brachten die Eltern den Säugling wegen zunehmender Apathie und Nahrungsverweigerung in eine Kinderklinik.

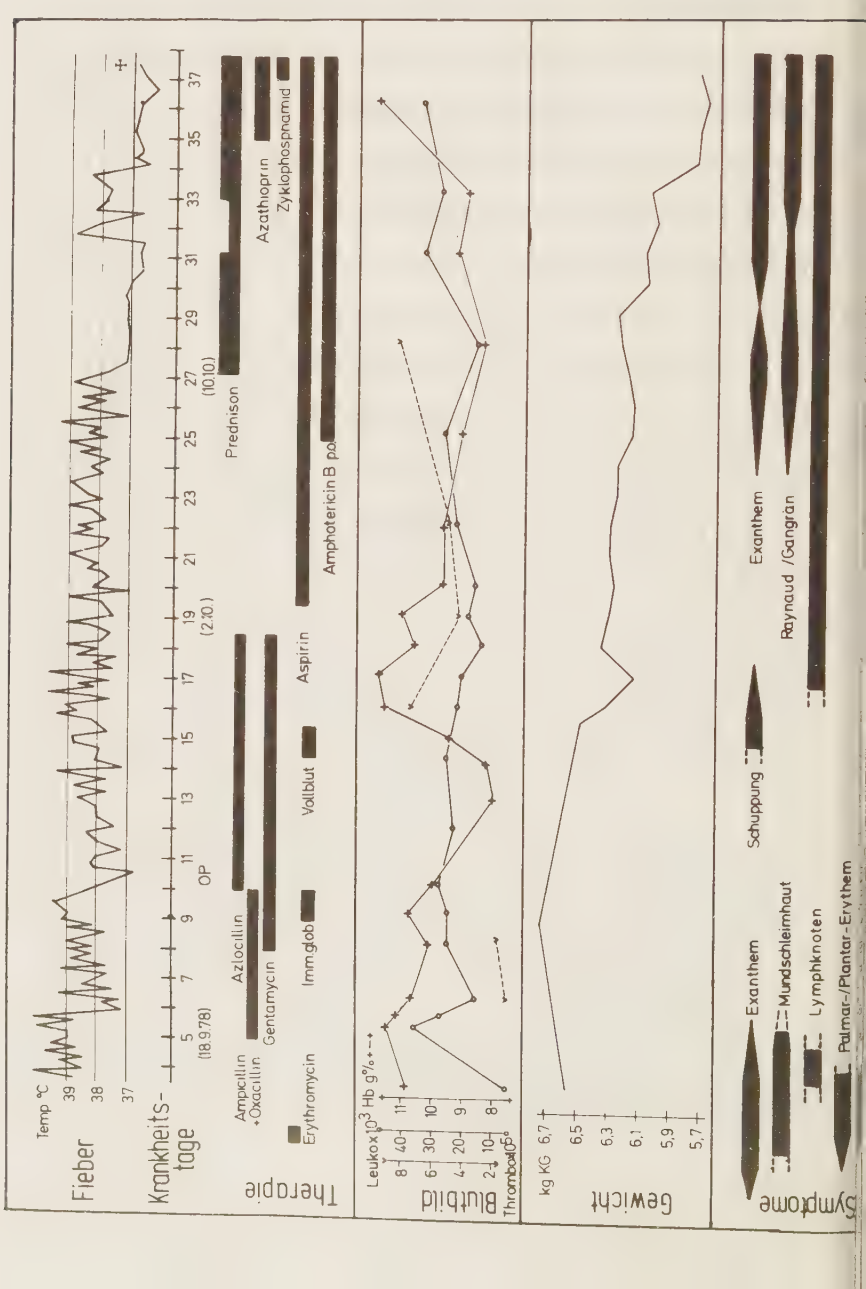
Aufnahmebefund am 16.9.78: 3 Monate alter männlicher Säugling in reduziertem AZ, pastöser EZ, Temperatur 40,1°C, Gewicht 6580 g, Bewußtsein klar, sehr quengelig. Blasse Gesichtshaut, mäßig durchblutete Schleimhäute. Spröde, zum Teil ulzerierte Lippen, Zungenrücken weißlich belegt, Zungenränder und Wangenschleimhaut gerötet, Rachenhinterwand schleimig belegt, keine Aphthen. Trommelfelle reizlos, beidseits retroaurikulär linsengroße, cervikal bis bohnengroße Lymphknoten tastbar, im übrigen Mikrolymphadenopathie. Am Stamm noch diskretes Exanthem mit kleinfleckigen, leicht erhabenen Maculae erkennbar, untere Extremitäten mit bis zu linsengroßen, leicht prominenten konfluierenden roten Flecken übersät, Handinnenflächen und Fußsohlen auffällig erythematös und gedunsen. Deutlich verminderter Hautturgor, leichter Kopfgneis. Multiple bis linsengroße Erosionen im Windelbereich. Lunge physikalisch frei, Tachykardie. Abdomen weich, Peristaltik vorhanden, breiig-grüner Stuhl bei der Untersuchung

abgesetzt, Leber 1 QF unter dem Rippenbogen, Milz nicht tastbar, Hoden beidseits descendiert. Pupillen isocor, prompte Reaktion auf Licht, kein Meningismus oder andere neurologische Auffälligkeiten. Befunde bei Aufnahme: Hb 10,9 g%, HK 33%, Ery 3,87 Mio., Hb_E 28,2 pg, MCV 83 μ^3, Leuko 6400, im Diff. BB 28 Stab, 44 tox. granul. Segm., 20 Lympho., 4 Eos., 4 Mono., Thrombo 128000. BZ 112 mg%. Liquor: klares Aussehen, 4/3 Zellen, EW 1,2 KE, Zucker 47 mg%.

Verlauf vom 16.9. bis 28.9.78 (s. Diagramm S.38):
Zunächst symptomatische Therapie unter der Annahme einer akuten Virusenteritis mit Exanthem. Bei weiter hohem Fieber zwischen 39° und 40°C, Leukozytose mit Linksverschiebung und zunehmender Lebervergrößerung antibiotische Therapie mit Ampicillin/Oxacillin, Digitalisierung, und Dauertropfinfusion. Die zuvor abgenommene Blutkultur und die Stuhlkulturen waren negativ. Ab dem 21.9. wegen Fortbestehen des septischen Krankheitsbildes zusätzliche Gabe von Gentamycin und Ernährung mit Frauenmilch.
Am 22.9. akute Verschlechterung unter dem Bild eines akuten Abdomens mit sehr starker Lebervergrößerung und deutlicher Milzvergrößerung, außerdem sonografisch caudal des rechten Leberlappens ein 4 x 6 cm großer tumorverdächtiger Bezirk. Röntgenologisch zeigte die Abdomen-leer-Aufnahme eine homogene Verschattung der rechten Bauchseite, die luftgefüllten Darmschlingen waren nach

links verdrängt, im Mittel- und Unterbauch Pseudospiegelbildung.(Abb. 3, 4)
Das intravenöse Pyelogramm ergab 10 min nach Injektion von 25 ml Urovison eine unvollständige Darstellung der Nierenbeckenkelchsysteme beidseits, keine groben Mißbildungen. Die Knochenmarksaspiration zeigte eine linksverschobene Granulopoese und leichte Monozytose ohne Hinweis für pathologische Zellinfiltration. Es wurde 1, 25 g Gammaglobulin - Behring gegeben und die antibiotische Therapie auf Gentamycin/Azlocillin umgestellt.
Unter dem Verdacht auf ein Neuroblastom vom Typ PEPPER wurde am 23.9. die Indikation zur explorativen Laparatomie gestellt.
Dabei konnte kein Tumor gefunden werden, auch die rechte Nierenregion war unauffällig. Die Keilexcision aus der excessiv vergrößerten Leber ergab histologisch eine multivakuoläre diffuse Verfettung der Leber und eine leichte Cholangitis. Die nachträglich unter dem Verdacht eines REYE - Syndroms bestimmten Transaminasen waren nur geringfügig erhöht, der Ammonialspiegel im Blut war normal.
Auf Wunsch der Eltern aus Gründen der größeren Nähe zum Wohnort wurde das Kind am 28.9.78 in unsere Kinderklinik verlegt.
Dem begleitenden Arzt fiel bei der Verlegung eine groblamellöse Schuppung der Haut an den Füßen auf, welche offensichtlich an den Akren begonnen hatte.
Aufnahmebefund am 28.9.78 : Müde-apathisch wirkender Säugling mit blassem Hautkolorit, bewegungsarm, bei Manipulation kräftige

Diagramm des klinischen Verlaufs:



seitengleiche Bewegungen und Schreiweinen, fixiert gut und folgt mit den Augen. Gewicht 6490 g, Länge 66 cm, Kopfumfang 41,3 cm, Temperatur 38°C, Herzfrequenz 140/min, Atmung 44/min. Thoraxorgane auskultatorisch unauffällig, Abdomen palpatorisch weich, reizlose, quere Laparatomienarbe, Leber 6 cm in MCL unter dem Rippenbogen tastbar, glattrandig-derb, Milz 1 cm vergrößert tastbar, Darmgeräusche lebhaft. Neurologisch unauffällig, altersentsprechend.

Verlauf vom 28.9. bis 20.10.78 (s. Diagramm S. 38):
Da das Kind weiter hoch fieberte, wurden noch unter Gentamycin/Azlocillin Blut- und Urinkulturen gewonnen, nach Absetzen der Antibiotika am 1.10. wurden weitere Kulturen von Blut, Liquor, Urin und Stuhl gewonnen, sämtliche bakteriologischen Kulturen waren negativ. Auch Virus-Gewebekulturen von Liquor und Stuhl waren negativ. Ein Transaminasenanstieg mit Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der LDH bei normalem Bilirubin zwischen dem 2. und 5.10. zeigte kein klinisches Korrelat, die Leber- und Milzvergrößerung blieb unverändert. Der orale Nahrungsaufbau gelang nur mit einer synthetischen Milch (Pregestimil) bis 3/4 konzentriert in einer Menge bis 500 ml pro Tag, die restlichen Kalorien bzw. Flüssigkeit wurden als Infusion gegeben. Dennoch nahm das Gewicht langsam aber stetig ab bis auf zuletzt 5730 g.
Am Allgemeinzustand des Kindes war besonders eindrucksvoll, daß

es spontane Bewegungen zu vermeiden schien und bei Manipulationen, besonders an den Extremitäten, schmerzlich wimmerte. Die Gelenke zeigten jedoch keine äußerlich erkennbaren Veränderungen, es fand sich eine Lymphknotenvergrößerung cervikal und inguinal bis 1,5 cm Durchmesser, es fiel seit dem 2.10. ein deutliches III/VI Systolikum auf, eine Tachypnoe von 52/min ohne Einziehungen und kühle, blasse Akren.

Das klinische Bild wandelte sich beginnend am 6.10. mit auffallender Kühle und Blässe der Hände und Füße, dann livider bis dunkelblauer Verfärbung der Finger- und Zehenspitzen, der rechte Radialispuls war nicht mehr tastbar bei unauffälligen übrigen peripheren Pulsen. Außerdem wurde seit dem 8.10. ein feinfleckiges morbilliformes Exanthem beobachtet. Aufgrund des bisherigen Verlaufes wurde am 10.10. die klinische Diagnose einer infantilen Periarteriitis nodosa gestellt und in Hinsicht auf den Beginn der Erkrankung und die Anamnese auch die Diagnose eines akuten febrilen mukokutanen Lymphknotensyndroms.

Seit dem 10.10. wurde mit Prednison in einer Dosis von 4 mg/kg KG behandelt, zunächst mit gutem Erfolg: das hohe Fieber ging für 5 Tage auf Normalwerte zurück, die periphere Durchblutungsstörung ging sichtbar zurück mit Ausnahme des rechten Mittelfingers, an dessen Endglied sich eine trockene Gangrän demarkierte (Abb.1) Der rechte Radialispuls war weiterhin nicht tastbar. Das Kind schien

sich in dieser Zeit sehr viel wohler zu fühlen mit deutlich lebhafterer Spontanmotorik und Steigerung der Trinkmenge. Das Exanthem veränderte unter Prednison - Therapie sein Aussehen und wurde mehr gelblich papulo-pustulös, an eine Steroidakne erinnernd, bakteriologische Kulturen von Hautabstrichen und von Pustelinhalt waren steril (Abb. 2)

Nach Reduktion der Prednison - Dosis auf 2 mg/kg KG trat eine erneute Verschlechterung ein mit Fieberanstieg und verstärkter peripherer Durchblutungsstörung. Es wurde deshalb zusätzlich Azathioprin 5 mg/kg KG/Tag und wieder 4 mg/kg KG Prednison gegeben. Außer einem Fieberabfall war jedoch kein therapeutischer Effekt mehr zu erkennen.

Die Befunde von Seiten des Herzens waren von Beginn an unauffällig außer einem uncharakteristischen Systolikum wechselnder Intensität, mehrere EKG, Rö-Thorax-Aufnahmen und eine Durchleuchtung waren normal. (Abb. 5; 6, 7) Am 12.10. zeigten sich erstmals EKG - Veränderungen (Abb. 8) in Form von gehobenen ST - Abgängen, welche am 17.10. (Abb. 9) nicht mehr nachweisbar waren. Bei noch normaler Herzgröße war jedoch am 16.10. die Kontraktilität gering eingeschränkt. Dennoch überraschend kam es am 19.10. zur manifesten Herzinsuffizienz mit Tachykardie, Tachydyspnoe und weiterer Lebervergrößerung. Die Thoraxaufnahme am 20.10. zeigte (Abb. 11) dann eine starke Zunahme des Mittelschattens mit den radiologischen

Kriterien einer Perimyokarditis, eine aufgehobene Kontraktilität in der Durchleuchtung und eine rechtsseitig betonte Lungenstauung. Im EKG desselben Tages (Abb. 10) fand sich nur eine minimale Störung der Erregungsrückbildung linksventrikulär mit angedeutet gesenktem ST - Abgang in V6.

Als letzter therapeutischer Versuch wurde Zyklophosphamid als Immunsuppressivum in hoher Initialdosis von 10 mg/kg KG gegeben, die symptomatische Therapie mit Digitalisierung und Flüssigkeitsrestriktion blieb erfolglos, das Kind starb am Abend des 20.10. an Herzversagen.

5.2. Laborbefunde, Röntgenbefunde, EKG

BSG 130 mm nach 1 h n.W. (11.10.)

Blutgruppe: B Rh positiv-D, direkter Coombs-Test neg. (30.9.u.11.10.)

Blutbild - Werte (Hb, Leuko, Thrombo) : s. Diagramm S. 38

Serum-Elektrolyte (Na, K, Cl, Ca, PO4): normal oder normalisiert unter Substitution

Enzym - Bestimmungen (und Gesamtbilirubin) :

	29.9./	2.10./	3.10./	5.10./	9.10./	19.10.	Normalwerte
Bili	0,6	-	0,2	0,2	-	-	unter 1 mg%
SGOT	19	114	169	177	39	24	unter 20 mU/ml
SGPT	29	78	115	133	41	11	unter 20 mU/ml
LDH	235	210	323	344	357	-	unter 250 mU/ml
AP	-	-	520	763	-	-	unter 470 mU/ml
CPK	-	-	9	-	-	6	unter 50 mU/ml

Harnstoff-N, Creatinin, Harnsäure: normal (2.10.)

Gesamt-Eiweiß i.S. : 5,9 g% (29.9.), 4,9 g% (2.10.)

Gesamt-Cholesterin : 167 mg% (180 - 250) am 3.10.

Triglyceride : 171 mg% (unter 150) am 9.10.

CRP : +++ (2.9.), +++ (11.10.)

Quick : 71 % (70-100), PTT: 26 sec (unter 40) am 11.10.

Coeruloplasmin : 37 mg% (20-60), a_1-Antitrypsin : 300 mg% (200-400) am 30.9.

Kupfer i.S. : 170 µg/dl (80-140) am 9.10.

Kupfer i.U. : 53,5 µg/dl, 339 µg/die (unter 50) am 3.10.

DC - Urin auf Aminosäuren : normal am 30.9.

VMS / HVS im 24 h - Urin : unter 8 mg/24h am 30.9.

NH_3 im Blut : 10 µmol/l (11 - 35) am 29.9.

Blutgase (Astrup) : normal am 29.9., 30.9., 5.10., 17.10.,
respiratorische - metabolische Acidose am 20.10.

Immunglobuline i.S. am 11.10. : Ig G 789 mg% (206 - 1125)
Ig A 37 mg% (8 - 93)
Ig M 210 mg% (10 - 83)
Ig E 125 U/ml (/ - 100)

Fibrin - Spalt - Produkte : unter 10 µg/ml (unter 40) am 16.10.

Salizylatspiegel i.S. : 1,9 mg/dl (unter 20) am 20.10.

Phenobarbital i.S. : unter der Nachweisgrenze am 3.10.

Virus - Serologie am 3.10. :

Influenza A2	<1:16	Ornithose (PLT), Chlamydien	<1:16
Influenza B	<1:16	Adenovirusgruppe	<1:16
Q - Fieber	<1:16	Cytomegalie (CMV)	<1:16
Parainfluenza 2	<1:16	Cox-ECHO-Polio-Pool	1:16
Parainfluenza 3	<1:16	Masern - KBR	1:16
Resp. sync. (RS)	<1:16	Röteln - HAH	1:16
Mycoplasma pneum.	1:16	HBs - Ag RIA	neg.
		Anti - HBs - Ak RIA	neg.

Epstein-Barr (EBV) IgG 1:64 früherer Infekt, passive Antikörper
Infektionszeitpunkt unklar

Gewebekulturen von Liquor und Stuhl (2.10.) :
keine Virusisolierung in 1. Passage.

Hepatitis - Screening:

HBs - Ag und Anti - HBs (RIA) : negativ

HA - Ag (RIA) im Stuhl : negativ

Anti - HA (RIA) : 1:380 am 3.10., 1:190 am 12.10.

Anti - HBc (RIA) : positiv + am 3.10.

Hepatitis - Screening bei der Mutter des Kindes am 6.2.79:
HBs - Ag und Anti - HBs (RIA) : negativ
Anti - HBc (RIA) : negativ
Anti - HA (RIA) : 1:480

Immunologische Befunde (Fluoreszenzantikörpertest) am 10.10.:
Antinukleäre Antikörper (ANA/AKF) negativ
Antimitochondriale Antikörper (AMA) negativ
Antikörper gegen glatte Muskulatur (SMA) negativ

Weitere serologische Untersuchungen am 2.10.:
Listeria - Agglutination (Typ 1 O-Ag, H-Ag/ Typ 4b O-Ag, H-Ag): neg.
Brucella abortus, Brucella melitensis : negativ
Toxoplasmose - KBR: 1:4 am 2.10. und 5.10., negativ am 17.10.
Toxoplasmose - Ig M: negativ

Röntgenbefunde:

Regelrechter Herz-Lungen-Befund in der Thoraxübersichtsaufnahme am 2.10. und 16.10., in der Durchleuchtung am 16.10. geringe Kontraktilitätseinschränkung. Am 20.10. entsprechen die radiologischen Kriterien einer Perimyokarditis mit vorwiegend rechtsseitiger Lungenstauung, in der Durchleuchtung sind keine Kontraktionen des Herzens erkennbar.

Die seitliche Schädelaufnahme, rechter und linker Arm in einer Ebene und beide Beine a.p. zeigen einen regelrechten Knochen- und Gelenkbefund.

EEG : Normalbefund am 29.9. und 5.10.; Echoencephalografie normal.

Knochenmarkspunktion am 22.9. : Lebhaft gesteigerte und linksverschobene Granulopoese, leichte Monozytose.

Leberbiopsie (Keilexcision) am 23.9. : Multivakuoläre, diffuse, klein- bis mitteltropfige Verfettung der Leber, leichte Cholangitis. Keine Gefäßveränderungen im Sinne einer Periarteriitis nodosa.

EKG - Befunde : am 18.9. tachykardiebedingte Veränderungen, keine weiteren Störungen.

Am 2.10. unterer Sinusrhythmus mit Frequenz 160/min, Vorhöfe linkskonfiguriert, Überleitungszeit normal. Steiltyp im Extr.-EKG um + 80°, in den BWA keine Seitenbetonung. Ventrikuläre Erregungsausbreitung und -rückbildung normal. Phono unauffällig bis auf accidentelles Geräusch.

Am 12.10. normale ventrikuläre Erregungsausbreitung bei Störung der Erregungsrückbildung mit bis zu 0,1 mV gehobenem ST - Abgang in Abl. II, III und aVF, sowie angedeutet in V6. Kräftig ausgebildete T - Wellen.

Am 17.10. sind die gehobenen ST - Abgänge wieder verschwunden, sonst unveränderter Befund.

Am 20.10. Sinusrhythmus mit Frequenz 155/min, Vorhöfe linksbetont. Auffallend tiefe Q - Zacken, vorwiegend in Abl. III, die jedoch schon im EKG vom 2.10. vorhanden waren. Minimale Störung der Erregungsrückbildung linksventrikulär mit angedeutet gesenktem ST - Abgang in V6.

5.3. Pathologisch - anatomischer Befund

Todesursache : Akutes Herzversagen und finale Aspiration

Grundkrankheit : Panarteriitis nodosa

Makroskopischer Befund: (s. Abb. 12)

Massive Rechts- und Linksherzdilatation mit fleckigem Myokard aber ohne ausgedehnte Infarzierungen. Auffallende knotige Verdickung sämtlicher Koronargefäße. Ausgedehnte wandständige Thrombosierungen über dem linken und rechten Myokard. Finale Aspiration von Speisebrei in die Trachea und beide Bronchien. Massive Dilatation des Magens. Flächenhafte Adhäsionen über der Milz und der Facies diaphragmatica der Leber und zwischen den einzelnen Darmschlingen. Subakute Leberstauung. Auffallend kleiner Thymus bei sonst deutlicher Lymphknotenschwellung axillär, mediastinal und mesenterial. Gangrän des rechten Mittelfingers. Bunte Nieren mit multiplen frischen anämischen keilförmigen Niereninfarkten, daneben auffallend blasse Nierenrinde.

Histologischer Befund : (s. Abb. 13 - 17)

In den Koronararterien immer wieder fibrinoide Nekrosen, sowie erhebliche entzündliche Infiltrationen der gesamten Intima, Media und Adventitia. Über der Intima ausgedehnte Thrombosierungen sowie eine auffallende Intimaproliferation und Intimafibrose, die stellenweise zu einer Einengung des ursprünglichen Koronarlumens um 90% führt. Im Myokard fällt neben einzelnen eosinroten Einzelfasern abschnittweise eine Leukozytenklebrigkeit an der Intima der Gefäße auf. Daneben ein septales Ödem. Viele Herzmuskelfasern

zeigen eine zentrale Aufhellung, die im Querschnitt als kernnahe Vakuolisierung imponiert. Dazwischen immer wieder mesenchymale Abräumzonen wie nach älteren Einzelfasernekrosen.
Ausgedehnte, demarkierte keilförmige Niereninfarkte. In einigen Arterien schon wieder in Rekanalisierung befindliche Thrombosierungen. Die Glomeruli, die nicht im Infarktbereich liegen, sind mikroskopisch nicht verändert und zeigen auch keine eindeutige Reaktion im Sinne einer Glomerulonephritis. In einigen distalen Tubuli und Sammelröhrchen zahlreiche Erythrozyten. Nebenniere unauffällig, in einem kleinen randständigen Gefäß eine deutliche Arteriitis.
In der Leber herdförmige, jetzt eher zentralvenennahe Verfettung, zum Teil großtropfig, einzelne Hepatozyten schwach PAS-positiv.
In den mittelkalibrigen Arterien des Hodens eine Arteriitis mit fibrinoider Nekrose. In der Zunge keine Arteriitis nachweisbar.
Die Lymphknoten zeigen eine kapilläre Stase, leichte Verminderung der Lymphozyten, keine Keimzentren. Die Lunge zeigt ein herdförmiges, teils septales, teils alveoläres Lungenödem, sowie Hinweise auf eine teils schon etwas ältere Aspiration mit entzündlicher Reaktion.
Der Nachweis von Immunglobulinen (Ig G, A, M) in Arterien und Nierenglomerula mit FITC-markierten Antiseren war negativ.
Epikrise:
Die klinische Diagnose einer Periarteriitis nodosa konnte durch die

Sektion bestätigt werden. Der herausstehende Organbefall war der der Koronararterien und der Nierengefäße, wobei auffallenderweise die Glomerula, die in den nicht infarzierten Bereichen der Niere lagen, keine Veränderung im Sinne einer Glomerulonephritis aufwiesen. Neben den befallenen Hauptorganen konnten weitere Arteriitisherde in einer zuführenden Arterie des Hodens und in einem kleinen Gefäßstamm nahe einer Nebenniere nachgewiesen werden.

Die Arteriitis der Koronarien war von einer ausgedehnten Thrombosierung und einer hochgradigen Intimaproliferation begleitet.

5.4. Besonderheiten des vorliegenden Falles im Vergleich zum MCLS und zur IPN

Neben den typischen Symptomen und Befunden des MCLS und der IPN traten bei dem Patienten S.E. einige Besonderheiten auf, welche gesondert mit jeweiligem Bezug auf die zugrunde liegenden Krankheitsbilder besprochen werden.

Anamnestische Auffälligkeit: Eine auffallende Blässe des Gesichts und Schmerzäußerungen bei jeglicher Manipulation werden nur von Nuyts et al. (84) bei einem 21 Monate alten Kind beschrieben, welches durch eine Biopsie aus subkutanen Knötchen als IPN diagnostiziert wurde und außerdem ein induratives, cyanotisches Ödem der Hände und Füße wie beim MCLS zeigte.

Lebervergrößerung: Eine nicht durch Rechtsherzinsuffizienz bedingte Hepatomegalie wird von mehreren Autoren berichtet, sowohl beim MCLS (1, 28, 96) als auch bei der IPN (17, 34, 37, 59, 66, 78). Teilweise bestand gleichzeitig oder konsekutiv eine Splenomegalie (17, 34, 59, 66). Die Hepatomegalie wurde nicht durch eine Vaskulitis der Lebergefäße verursacht - soweit pathologisch untersucht - wie z.B. bei Becker und Kellerer (8) beschrieben, welche gleichzeitig eine fokale Leberverfettung fanden. Arteriitische Veränderungen der Leber- und Milzgefäße wurden von Tanaka et al. (101, 102) beim MCLS und von Roberts und Fetterman (91) bei der IPN beschrieben.

"Akutes Abdomen" : Das sogenannte akute Abdomen als chirurgische Notfallsituation wird von Goldsmith et al. (38) beim MCLS berichtet, bei der Laparatomie fand sich ein Dünndarmileus, vergrößerte mesenteriale Lymphknoten und ein Ascites. Smith et al. (96) beobachteten eine Abdominalvergrößerung und klärten sie unter dem Verdacht auf einen intraabdominalen Abszeß ab mit Hilfe von Sonogramm und intravenösem Pyelogramm. Aterman et al. (3) fanden klinisch einen paralytischen Ileus und bei der Obduktion einen frischen Niereninfarkt.

Für die IPN findet sich bei Munro-Faure (83) der Bericht über ein 9 Monate altes Kind, welches 4 Stunden nach dem Beginn schwerer Bauchschmerzen starb und pathologisch-anatomisch Niereninfarkte aufwies. Lloyd et al. beschreiben im Krankheitsverlauf eines

5 Monate alten Kindes ein akutes Abdomen, welches durch eine gangränöse Dünndarmperforation bedingt war (68).

Raynaud - Phänomen und Gangrän : Eine Raynaud-artige Symptomatik wird bei der IPN mehrfach beschrieben (34, 58, 87), eine manifeste periphere Gangrän der Extremitäten berichten mehrere Autoren (3, 17, 27, 34, 68, 72, 83, 84). Die Häufigkeit dieser Komplikation wird mit 11% (72) bzw. mit 10% (91) angegeben, in der Literatur über das MCLS wird sie nicht erwähnt.

Thrombozytose und Thrombozytopenie : Angaben über eine auffallende Thrombozytose finden sich für das MCLS bei Melish et al. (75), Landing et al. (64), Hosaki et al. (43) und bei Aterman et al. (3). Bei der IPN wird sie erwähnt von Chamberlain et al. (15), Chusid et al. (17) und von Krous et al. (59). Auf der anderen Seite treten jedoch auch Thrombozytopenien auf (8, 68, 69).

Herzgeräusch : Über ein neu auftretendes systolisches Herzgeräusch während des Krankheitsverlaufes wird sowohl bei der IPN (9, 91) als auch beim MCLS (9, 38, 53, 64, 70, 88) berichtet.

Hypertension : Bei deMatteis und Vesi (72) findet sich in 11% der Fälle eine Hypertension, Roberts und Fetterman (91) finden sie bei 2 von 4 diesbezüglich dokumentierten Fällen. Über die Häufigkeit einer Hypertension beim MCLS gibt es keine Angaben.

Arthralgien : Von Raffi und Laurent (89) wird eine Häufigkeit von 50% angegeben für die IPN, für das MCLS eine Häufigkeit von 25% (101). Eine Salizylat - Therapie bessert die Beschwerden meist nicht (76).

Erhöhtes Ig M im Serum : Beim MCLS finden sich erhöhte Werte des Ig M bei Lauer et al. (65), Brown et al. (11), Goldsmith et al.(38), Aterman et al. (3) und Ahlström et al. (1). Bei der IPN werden erhöhte Werte mitgeteilt von McMartin et al. (73,), Chusid et al.(17), Kühner et al. (61), Krieger et al. (58) und Villard et al. (109).

6. Diskussion

Die klinische Diagnose zweier scheinbar so verschiedener Krankheiten bei demselben Patienten - wie der schon lange bekannten, sehr seltenen IPN und des erst vor kurzem neu entdeckten, in Japan relativ häufigen MCLS - erscheint zunächst sehr problematisch wegen der unterschiedlichen Häufigkeit und Epidemiologie.

Die ersten Berichte über eine Beziehung der beiden Krankheitsbilder zueinander bezogen sich auf die pathologisch-anatomischen Befunde des letal verlaufenen MCLS und diejenigen der IPN (30, 101, 102). In der japanischen Literatur wurden die arteriellen Läsionen des letalen MCLS als "infantile periarteritis nodosa-like arteritis with coronary thrombosis and aneurysms", "coronary thrombarteritis" und "obliterative thrombangiitis of coronary artery" bezeichnet. Diese Begriffe sind weitgehend austauschbar mit den in der Literatur der IPN benützten, wie z.B. "necrotizing arteritis of the coronary vessels in infancy", "aneurysms of the coronary arteries in infancy" und "coronary thrombosis in infancy". Tanaka et al. (101) schlossen aus ihrer Untersuchung, daß die Ähnlichkeit zwischen der Arteriitis bei Fällen mit MCLS und IPN mehr als zufällig erscheine (S.216). Fujiwara et al. (32) stellten fest, daß viele pathologische Befunde bei der IPN ähnlich denen waren, die beim Kawasaki-Syndrom gefunden wurden (S.107), schränkte aber ein, daß die IPN eine unzureichend definierte Erkrankung sei, da die Morphogenese der Angiitis nicht untersucht worden sei (S.107).

Fetterman und Hashida (30), Melish et al. (76), Landing und Larson (64), Ahlström et al. (1) und Smith et al. (96) sind der Meinung, daß die arteriitischen Läsionen des MCLS und der IPN sich pathologisch-anatomisch nicht voneinander unterscheiden. Kato et al. (48) und Kawasaki et al. (52) stellen fest, daß das MCLS als IPN fehldiagnostiziert werden kann. Während Kato jedoch der Meinung ist, daß eine Verwandtschaft beider Erkrankungen nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann (S. 898), hält Kawasaki als Erstbeschreiber an den Unterschieden fest: "the clinical pattern of MCLS is... different from that of periarteritis nodosa in infancy, though description of the clinical features of the latter is insufficient in the literature"(S. 272). In jüngster Zeit stellt besonders Becker (5, 6, 7) in Frage, ob das MCLS als eine neue Entität anzusehen ist und diskutiert, ob nicht beide Krankheiten Ausdruck desselben pathologischen Prozesses sind, welcher auf der einen Seite klinisch als MCLS und auf der anderen Seite pathologisch-anatomisch als IPN diagnostiziert wird. Eine Übereinstimmung auch der klinischen Symptome findet sich in neueren Arbeiten mit detaillierter Darstellung des klinischen Bildes der IPN z.B. bei Chusid et al. (17) und Villard et al. (109).

Bevor eigene Schlüsse aus den Beziehungen zwischen MCLS und IPN gezogen werden, sollen zunächst die Charakteristika und Besonderheiten des eigenen Falles besprochen werden.

Die Erkrankung des Patienten S.E. verlief zunächst wie ein typisches MCLS : Mit prolongiertem, durch Antibiotikatherapie nicht beeinflußbarem Fieber, mit den typischen Haut- und Schleimhautveränderungen, mit Lymphknotenvergrößerungen, Arthralgien, Diarrhoe und auch den kennzeichnenden Laborbefunden einer Leukozytose mit Linksverschiebung, Anämie, beschleunigter BSG, positivem CRP, negativem AST und einer Erhöhung der Serumtransaminasen. Am 10. Krankheitstag trat eine exzessive Lebervergrößerung auf, welche bioptisch durch eine multivakuoläre, klein- bis mitteltropfige Verfettung bedingt war wie sie ähnlich auch beim Reye-Syndrom zu finden ist. Die Komplikation einer Leberverfettung ist weder beim MCLS noch bei der IPN bekannt, dagegen ist das sog. akute Abdomen jeweils in Einzelfällen dokumentiert. Häufig bestehen auch - wie bei S.E. - Niereninfarkte, die als Ursache der akuten Abdominalbeschwerden in Frage kämen, oder es finden sich mesenteriale Lymphknotenschwellungen wie bei dem Patienten von Goldsmith et al. (38) als mögliche Ursache. Leider gibt es keine Angaben über die Häufigkeit von klinischen Abdominalproblemen und dem korrelierenden pathologisch-anatomischen Befund von Niereninfarkten. Die postmortal gefundenen Adhäsionen an Leber, Milz und Dünndarm bei S.E. weisen auf die Möglichkeit einer Entzündung dieser Organe mit fibrinöser Exsudation und anschließender Verklebung mit dem Peritoneum hin, klinisch bestand eine Hepatitis mit Transaminasenerhöhung, eine Splenomegalie

ungeklärter Ursache und eine therapieresistente Diarrhoe als Ausdruck einer Entzündung. Die Adhäsionen können aber auch als Folge der Laparatomie gedeutet werden. Es ist denkbar, daß sich die generalisierte Vaskulitis der Haut mit einer restitutio ad integrum, wie sie beim MCLS in Hautbiopsien beschrieben wurde, auch an den Abdominalorganen manifestieren kann und je nach dem Zeitpunkt des Auftretens in einer Biopsie - wie der Leberbiopsie bei S.E. - noch nicht bzw. nicht mehr gefunden werden kann.

Im Zusammenhang mit der Erhöhung der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase vom 20. bis 27. Krankheitstag muß auch eine anikterische Hepatitis diskutiert werden. Der positive, abfallende Anti - HA - Titer spricht bei positivem mütterlichen Titer sehr wahrscheinlich für passiv übertragene Antikörper. Der Einzelbefund des positiven Anti - HBc am 21. Krankheitstag ist nicht ausreichend, um eine Hepatitis -B- Virusinfektion zu beweisen, außerdem war das mütterliche Anti - HBc negativ. Als passiver Antikörper könnte das Anti - HBc durch die Immunglobulingabe bzw. durch die Bluttransfusion am 10. Krankheitstag übertragen worden sein.

Der weitere Verlauf schien am 19. Krankheitstag für einen neuen Schub der Erkrankung zu sprechen mit dem Auftreten eines generalisierten morbilliformen Exanthems. Über Rezidive des MCLS liegen Einzelbeobachtungen vor, in der Literatur der IPN werden keine Rezidive erwähnt. Nahezu gleichzeitig mit dem neuerlichen Exanthem

wurden bei S.E. periphere Durchblutungsstörungen der Akren beobachtet, die zu einer trockenen Gangrän eines Fingerendgliedes führten. Letztere Komplikation ist bisher nur bei der IPN in 10% der Fälle berichtet worden.

Zu diesem Zeitpunkt wurde die klinische Diagnose einer IPN und eines MCLS gestellt. Da eine Aspirin-Therapie (100mg/kgKG/die) während 8 Tagen keine Besserung des Fiebers und der anderen Symptome bewirkte, wurde mit Prednison behandelt. Soweit Erfahrungen mit einer Kortikosteroid-Therapie beim MCLS und der IPN vorliegen, konnte meist nur die klinische Symptomatik insbesondere der Fieberverlauf beeinflusst werden, nicht dagegen die Gefäßkomplikationen. Onouchi et al. (86) empfiehlt jedoch angesichts des in den meisten Fällen zu späten und/oder zu niedrig dosierten Einsatzes eine frühzeitige Prednison-Therapie in hoher Dosierung. Diese Empfehlung erscheint sinnvoll für Patienten mit erhöhtem Risiko für ein letales MCLS wie z.B. junge, männliche Säuglinge, da bei frühzeitiger Therapie der hypothetische Pathomechanismus der Immunkomplexablagerungen in den Gefäßen noch in der frühen entzündlichen Phase beeinflusst werden könnte, während in späteren Phasen der Gefäßwandzerstörung die thrombotischen Vorgänge in den Arterienaneurysmen oder in den durch Intimaproliferation obstruierten Gefäße begünstigt werden könnten. Auf diesen Effekt der Kortikosteroide weisen auch Drury et al. (zitiert bei (72)) hin: "cortison can be a

two - edged weapon". Auch Kawasaki spricht sich gegen eine generelle Verwendung von Kortikosteroiden aus (persönliche Mitteilung, zitiert bei (19)) und empfiehlt Aspirin in einer Dosis von 50 mg/kgKG/die . Bei keinem Patienten mit IPN war die alleinige Steroid-Therapie bisher wirksam. Gemessen an der Besserung der peripheren Durchblutungsstörung und der erythematösen Komponente des Exanthems schien Prednison bei S.E. wirksam gewesen zu sein, wenn es auch die arteriitischen Veränderungen der größeren Gefäße (Niere, Koronarien) nicht beeinflussen konnte. Die Vaskulitis der Haut in Form der akuten Exantheme und der peripheren Extremitätenschwellungen beim MCLS scheinen sich von der Vaskulitis der Koronararterien grundlegend zu unterscheiden. Onouchi et al. (86) erklärt die spezifischen Besonderheiten der Koronararterienveränderungen durch eine arteriitische Beteiligung der nutritiven Vasa vasorum der Koronarien während der akuten Krankheitsphase, dadurch werde die Entstehung der Koronararterienaneurysmen an typischer Stelle begünstigt.

Als weiteren begünstigenden Faktor für die ausgedehnten wandständigen Thrombosierungen des Myokards bei S.E. ist eine Thrombozytose während der 3. und 4. Krankheitswoche zu nennen, welche auch bei mehreren Patienten mit MCLS und IPN gefunden wurde. Es wird in diesen Fällen eine Aspirin-Therapie empfohlen (76), welche bei S.E. allerdings keinen positiven Einfluß auf den weiteren Verlauf zeigte.

Da in der Literatur einige Einzelfälle einer erfolgreichen Kombinationstherapie von Prednison mit Azathioprin berichtet wurden, schien ein Therapieversuch mit dieser Kombination gerechtfertigt, nachdem eine Reduktion der Prednisondosis auf 2 mg/kgKG/die die klinischen Symptome wiederauftreten ließ. Das Fieber ging unter dieser Therapie wieder zurück, nach 2 Tagen trat jedoch unerwartet ein akutes Herzversagen auf, sodaß über den Effekt des Azathioprin wegen der kurzen Anwendungsdauer nichts ausgesagt werden kann. Die Behandlung mit Zyklophosphamid wurde als ultimo ratio eingesetzt und war wegen der einmaligen Dosis in seiner Wirksamkeit nicht beurteilbar. Dieses Medikament wurde bei der Periarteriitis nodosa älterer Kinder mit einigem Erfolg eingesetzt, wenn die Kortikosteroid-Therapie versagte (60, 90). Als Besonderheit des klinischen Verlaufs bei S.E. sei die plötzliche und unerwartete Verschlechterung bzw. das akute Herzversagen am 20.10. erwähnt, welche nach der erneuten Entfieberung am 17.10. zunächst als Salizylatintoxikation fehlinterpretiert wurde. Röntgenologisch wurde eine Herzinsuffizienz mit Kardiomegalie, Lungenstauung und aufgehobener Kontraktilität des Herzens diagnostiziert, das EKG am selben Tag zeigte nur einen Minimalbefund. Ähnliche Beobachtungen unerwarteter Todesfälle während einer Phase der scheinbaren Erholung finden sich beim MCLS (z.B. (101)) und bei der IPN (z.B. (83)).

Im Folgenden soll noch einmal auf die engen Beziehungen zwischen letal verlaufendem MCLS und der IPN eingegangen werden unter der Fragestellung, ob das MCLS eine neue Krankheit darstellt.

Das MCLS ist zweifellos ein neues klinisches Syndrom, welches durch Haupt- und Nebensymptome in bestimmter Häufigkeit gekennzeichnet ist. Kawasaki gebührt das große Verdienst, dieses Syndrom erkannt und erforscht zu haben. Die Voraussetzung seiner Entdeckung war sicher das geradezu epidemische Auftreten des MCLS in Japan mit ca. 3000 Neuerkrankungen pro Jahr (64), wie es in dieser Häufung bislang in keinem anderen Land beobachtet wurde. Als Ursache dieser Häufung wird ein für die japanische Bevölkerung exklusives HLA - Muster diskutiert, welches bei MCLS-Patienten signifikant gehäuft vorkommt. Parallele Untersuchungen in anderen Ländern wurden bisher nicht bekannt.

Für die IPN ist ein klinisches Syndrom durch Roberts und Fetterman sowie durch Munro-Faure bekannt geworden, welches eine klinische Diagnose der sonst nur postmortal diagnostizierten IPN ermöglichen sollte. Die Grundlage für die Beschreibung des klinischen Syndroms bilden jedoch nur 20 bzw. 18 Patienten aus der Literatur, zusammen mit 2 bzw. 1 eigenen Patienten. Gemessen an der kleinen Patientenzahl ist die Übereinstimmung der klinischen Symptome von MCLS und IPN sehr groß, bei gut dokumentierten Fällen von IPN sind die Symptome identisch. Eine beweisende Gegenüberstellung scheitert an

der Seltenheit der IPN.

Die pathologisch-anatomischen Befunde des in 1 - 2% tödlich verlaufenden MCLS und der IPN sind identisch besonders in Bezug auf den Koronararterienbefall. Damit wird das letale MCLS zu einer sehr seltenen Erkrankung in allen Ländern mit Ausnahme Japans, wo aufgrund der großen Fallzahlen innerhalb weniger Jahre mehr "IPN - ähnliche" Todesfälle an MCLS auftraten als klassische IPN-Todesfälle in den mehr als 100 Jahren seit der Erstbeschreibung der Periarteriitis nodosa.

Aus den genannten Punkten kann man folgenden Schluß ziehen:

Das MCLS ist die prognostisch günstige Form einer Vaskulitis, die als klinisches Syndrom entdeckt wurde.

Die IPN ist die prognostisch infauste Form einer Vaskulitis, die als pathologisch-anatomisches Krankheitsbild entdeckt wurde.

Die klinischen Symptome von MCLS und IPN stimmen gut überein, die pathologisch-anatomischen Befunde sind identisch.

Beide Krankheiten sind nach gegenwärtigem Wissen verschiedene klinische Manifestationen desselben pathologischen Prozesses: das MCLS als scheinbar gutartige Variante, die IPN als Maximalvariante.

Aus dieser Schlußfolgerung ergeben sich weitere Überlegungen von eventuell praktischer Bedeutung:

Mit der Entdeckung des MCLS ist uns eine Möglichkeit gegeben, die als IPN oder als letales MCLS verlaufenden Fälle während der akuten Phase frühzeitig zu diagnostizieren und zu behandeln, um die infauste

Prognose der zur Diskussion stehenden Krankheiten zu verbessern. Da sie sich zu über 80% am Gefäßsystem des Herzens manifestieren, wird die Früherkennung dieser Veränderungen eine zentrale Rolle spielen:

1. Klinische kardiale Zeichen wie Schock, Galopprhythmus, leise Herztöne, systolische Herzgeräusche über der Spitze oder eine Arrhythmie in den ersten 1 - 2 Krankheitswochen weisen stark auf Koronarveränderungen hin (48).

2. Das EKG zeigt in ca. 70% der Fälle pathologische Veränderungen. Regelmäßige, kurzfristige Kontrollen während der ersten 4 - 6 Krankheitswochen sind angezeigt.

3. Eine röntgenologische Untersuchung mit Thoraxaufnahme und Durchleuchtung ist bei allen Kindern mit klinischen und/oder EKG-Zeichen einer Herzbeteiligung indiziert.

4. Das Echokardiogramm kann eine myokardiale Insuffizienz durch Ischämie frühzeitig erfassen, darüber liegen allerdings nur Einzelberichte vor (88). Diese Untersuchung wird z.B. erfolgreich eingesetzt, um eine Kardiomyopathie durch Adriamycin - Therapie im Frühstadium zu erkennen, die histologischen Befunde sind hierbei degenerative Veränderungen bei verminderter Muskelzellzahl, ein interstitielles Ödem oder eine interstitielle Fibrose. Die koronare Herzkrankheit des MCLS kann ähnliche Befunde ergeben mit Änderung der relativen Verkürzung des linken Ventrikeldurchmessers und der mittleren zirkumferentiellen Verkürzungsgeschwindigkeit (12).

5. Das kardiogene LDH-Isoenzym zeigt keine sichere Korrelation zur koronaren Ischämie des Myokards.

5. Die Indikation zur Koronarangiografie sollte den Empfehlungen von Kegel et al. (53) folgen. Um das Auftreten symptomloser Koronararterienaneurysmen zahlenmäßig zu erfassen wäre eine regelmäßige Angiografie im Rahmen einer kontrollierten Studie erforderlich. Bei Säuglingen ist die Angiografie nur indiziert, um eine in diesem Alter risikoreiche Therapie mit Immunsuppressiva frühzeitig einzusetzen, eine koronare Bypass - Operation ist in diesem Alter nicht möglich.

Die Behandlung ist gegenwärtig noch Gegenstand kontroverser Meinungen. Als wirksam beschrieben wurden Acetylsalizylsäure, Kortikosteroide, Azathioprin (bei der IPN) und Antikoagulantien. Der Effekt dieser Medikamente ist vorsichtig zu beurteilen, da "spontane" Regressionen von Aneurysmen dokumentiert sind. Andererseits sind "subklinische" Verläufe mit Aneurysmenbildung beschrieben, welche sich einer Behandlung entziehen und erst Jahre später zu Symptomen und eventuell einem plötzlichen Herztod führen können.

7. Zusammenfassung

Das MCLS stellt ein von Kawasaki 1967 erstmals beschriebenes klinisches Syndrom dar, welches ätiologisch nicht geklärt ist und pathogenetisch wahrscheinlich einer durch zirkulierende Immunkomplexe verursachten, generalisierten Vaskulitis entspricht.
In den 1 - 2% letal verlaufenden Fällen sind die pathologisch-anatomischen Befunde der Koronararterienaneurysmen bzw. -thrombosen nicht von denen bei der IPN zu unterscheiden.
Die IPN ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, welches zumeist postmortal diagnostiziert wird, aber in 66% der Fälle durch ein vorangehendes klinisches Syndrom gekennzeichnet ist. Dieses stimmt mit dem MCLS in den entscheidenden Symptomen überein.

Der Fallbericht eines 3 Monate alten, männlichen Säuglings demonstriert die charakteristischen Befunde des MCLS und der IPN, beide Diagnosen konnten noch zu Lebzeiten des Kindes gestellt werden. Trotz einer Therapie mit Aspirin, Prednison und Azathioprin starb das Kind am 38. Krankheitstag an einer akuten Herzinsuffizienz. Der klinische Verlauf wurde kompliziert durch das Auftreten eines "akuten Abdomens" mit dem Befund einer Reye-Syndrom-ähnlichen Leberverfettung aus der Leberbiopsie, durch eine Raynaud-artige Symptomatik mit Gangrän eines Fingerendgliedes und durch eine Thrombozytose.
Es wird die Identität der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde des letal verlaufenden MCLS und der IPN hervorgehoben und

die Möglichkeiten einer frühzeitigen Diagnose bzw. Therapie diskutiert. Intermediärformen des MCLS mit symptomloser Ausbildung von Koronararterienaneurysmen können sich unter dem Krankheitsbild der sog. congenitalen Koronararterienaneurysmen verbergen, wenn das klinische Bild des MCLS der Aufmerksamkeit entgeht. Wegen des variablen Verlaufes des MCLS muß die Langzeitprognose mit Vorsicht gestellt werden. Die IPN kann als eine Maximalvariante des MCLS mit stets letalem Verlauf angesehen werden.

8. Abbildungen

Abb. 1 : Livide Verfärbung der Akren und trockene Gangrän des rechten Mittelfingerendgliedes.
Maculo-papulöses Exanthem an Stamm und Extremitäten.

Abb. 2 : Gelblich gefärbtes, maculo-papulöses Exanthem an Stamm und Extremitäten unter Prednison - Therapie.

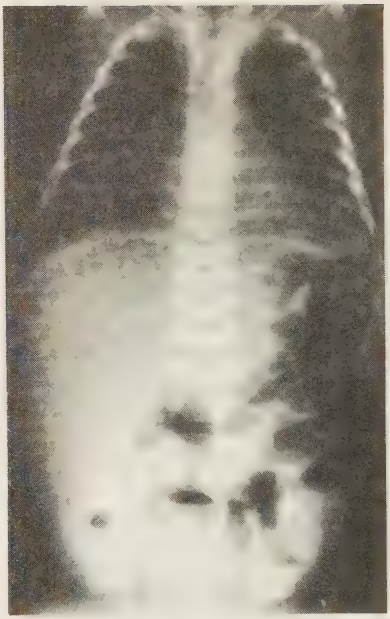


Abb.3 : Abdomen-leer-Aufn.
vom 22.9.78
Homogene Verschattung der rechten Bauchseite, Pseudospiegelbildung im Mittel- und Unterbauch

Abb.4 : i.v. - Pyelogramm
vom 22.9.78
Unvollständige Darstellung der Nierenbeckenkelchsysteme beidseits, keine groben Mißbildungen.

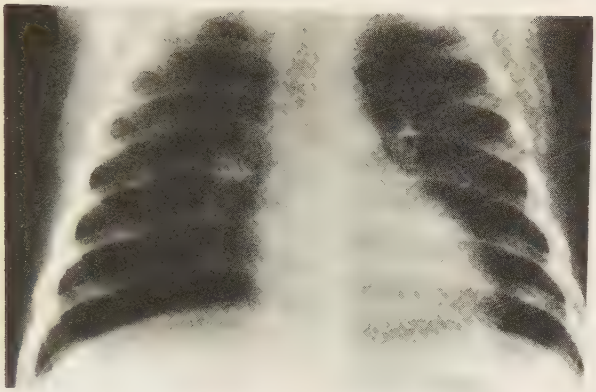


Abb. 5 : Thoraxaufnahme vom 2.10.78 : Regelrechter Herz-Lungenbefund.

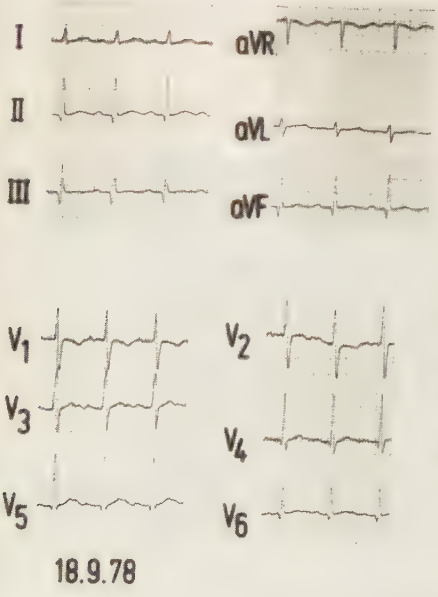


Abb. 6 : EKG vom 18.9.78
Normalbefund.

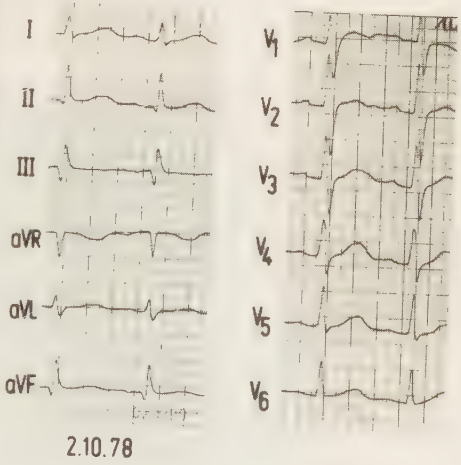


Abb. 7 : EKG vom 2.10.78
Normalbefund.

Abb. 8 : EKG vom 12.10.78
Beschreibung S. 46

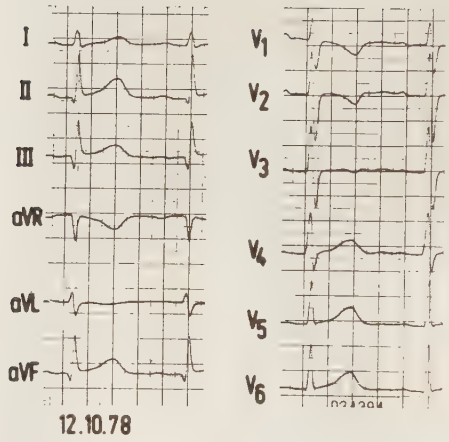
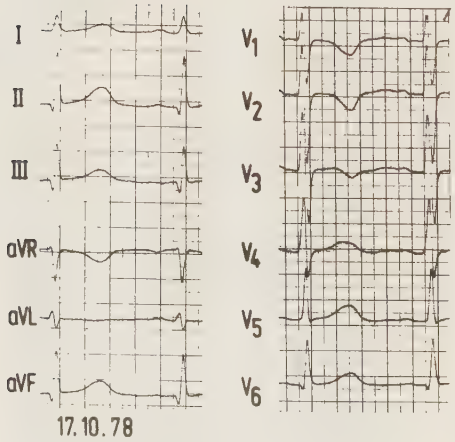


Abb. 9 : EKG vom 17.10.78
Beschreibung S. 46



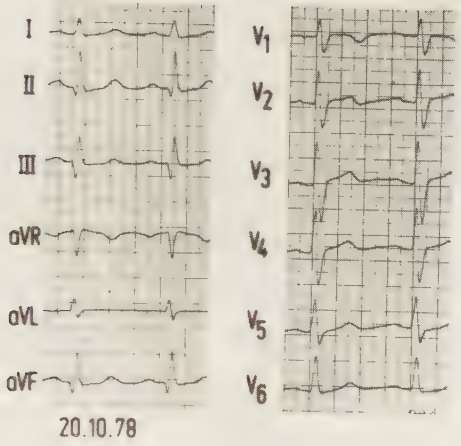


Abb. 10 : EKG vom 20.10.78
Beschreibung S. 46

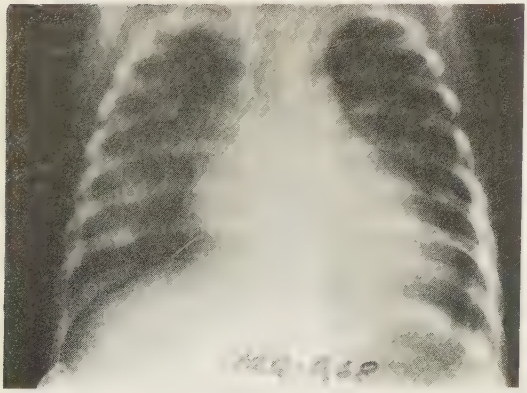


Abb. 11 : Thoraxaufnahme vom 20.10.78
Starke Zunahme des Mittelschattens und rechtsseitig betonte Lungenstauung.

Abb. 12 : Makroskopischer Befund am Herz und an der Niere
Beschreibung S. 47

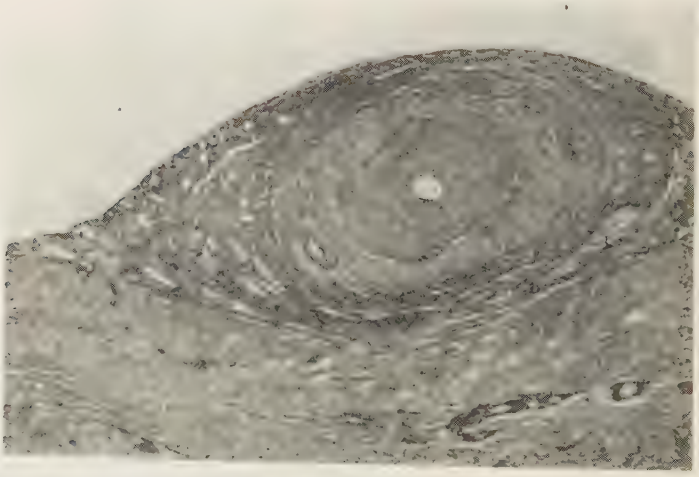


Abb. 13 : Histologischer Befund (v.Gieson - Färbung)
Koronararterie mit massiver Intimaproliferation und starker Fibrose der Adventitia.

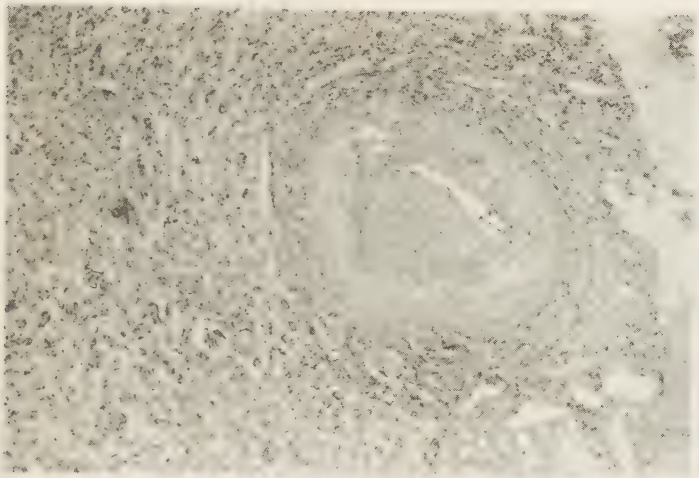


Abb. 14 : Histologischer Befund (v. Gieson - Färbung)
Intrarenale Nierenarterie mit sektorförmiger Intimaproliferation bzw. - fibrose.

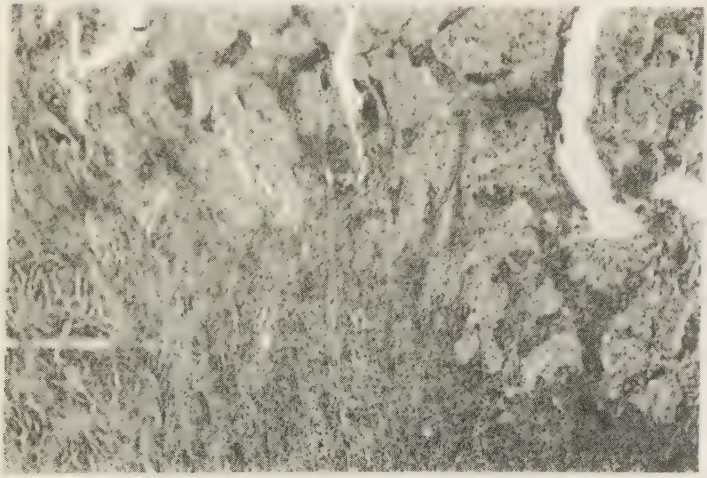


Abb. 15 : Histologischer Befund (v. Gieson - Färbung)
Myokard mit infarktartigen Vernarbungen.

Abb. 16 : Histologischer Befund (HE - Färbung)
Arterie des Hodens mit fibrinoider Nekrose und Intimaproliferation.

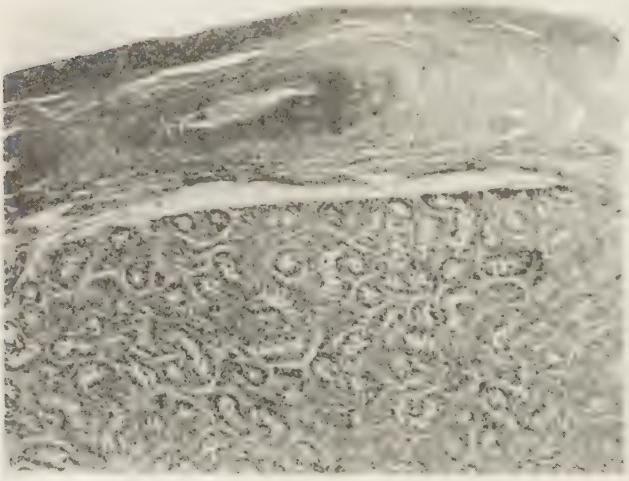


Abb. 17 : Histologischer Befund (HE - Färbung)
Arterie des Hodens mit frischeren fibrinoiden Nekrosen.

9. Literaturverzeichnis

1. AHLSTRÖM, H., LUNDSTRÖM, N.-R., MORTENSSON, W., ÖSTBERG, G. and K. LANTORP: Infantile Periarteritis Nodosa or Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. Acta paediat. scand. 66, 193 - 198, 1977.

2. ARKIN, A.: A Clinical and Pathological Study of Periarteritis Nodosa. A Report of Five Cases, One Histologically Healed. Amer. J. Path. 6, 401 - 426, 1930.

3. ATERMAN, K., DISCHE, M.R., FRANKE, J., FRASER, G.M. and W.W. MEYER: Aneurysms of the Coronary Arteries in Infants and Children. Virchows Arch. Abt. A 374, 27 - 44, 1977.

4. BARBOUR, A.G., KRUEGER, G.G., FEORINO, P.M. and Ch.B. SMITH: Kawasaki-like Disease in a Young Adult. J. Amer. med. Ass. 241, 397 - 398, 1979.

5. BECKER, A.E.: Kawasaki Disease. (letter) Lancet I , 864, 1976.

6. BECKER, A.E.: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome or Infantile Polyarteritis Nodosa. (Letter) Pediatrics 60, 774, 1977.

7. BECKER, A.E., BEEKMAN, R.P. en A.L. VAN DER HAL : De infantiele polyarteriitis nodosa en de ziekte van Kawasaki ("muco-cutaneous lymphnode syndrome"). Twee verschillende ziekten of uitingen van één zelfde ziekteproces ? Ned. T. Geneesk. 120, 2147 - 2151, 1976.

8. BECKER, H. und K. KELLERER: Koronarerkrankungen im Säuglings- und Kleinkindesalter.
Helv. paediat. Acta 24, 474 - 492, 1969.

9. BENYO, R.B. and E.V. PERRIN: Periarteritis Nodosa in Infancy.
Amer. J. Dis. Child. 116, 539 - 544, 1968.

10. BLAU, E.B., MORRIS, R.F. and E.J. YUNIS: Polyarteritis Nodosa in Older Children.
Pediatrics 60, 227 - 234, 1977.

11. BROWN, J.S., BILLMEIER, G.J., COX, F., IBRAHIM, M., STEPP, Jr., W.P. and R. GIBSON: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in the Continental United States.
J. Pediat. 88, 81 - 83, 1976.

12. BÜHNER, R. und R. GOTTSCHALK: Neuere Methoden in der Früherkennung einer durch Adriamycin induzierten Kardiomyopathie.
Onkologie 1, 258 - 262, 1978.

13. CARTER, R.F. and M.E. HAYNES: Rickettsia-like Bodies and Splenitis in Kawasaki Disease.
Lancet II, 1254 - 1255, 1976.

14. CENTER FOR DISEASE CONTROL, U.S. DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION, AND WELFARE/PUBLIC HEALTH SERVICE: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome - United States.
Morbidity and Mortality Weekly Report 25, 157 - 158, 1976.

15. CHAMBERLAIN, III, J.L. and L.W. PERRY: Infantile Periarteritis Nodosa with Coronary and Brachial Aneurysms: A Case Diagnosed during Life.
J. Pediat. 78, 1039 - 1042, 1971.

16. CHEEK, D.B.: Comment on Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: Could It Be a Heavy Metal Poisoning? (Letter)
Pediatrics 56, 335 - 336, 1975.

17. CHUSID, M.J. and T.T. TANG: Fever, Diarrhea, Anemia, Rash, and Acrocyanosis in a 2-Month-Old Girl.
J. Pediat. 93, 1052 - 1057, 1978.

18. COCHRANE C.G.: Mechanisms Involved in the Deposition of Immune Complexes in Tissues.
J. exp. Med. 134, 75s - 89s, 1971.

19. CREMER, HJ.: Akutes febriles mukokutanes Lymphadenopathie-Syndrom auch in Deutschland ?
Pädiatrische Praxis 21, 75 - 82, 1979.

20. CROCKER, D.W., SOBIN, S. and W.C. THOMAS: Aneurysms of the Coronary Arteries. Report of Three Cases in Infants and Review of the Literature.
Amer. J. Path. 33 , 819 - 843, 1957.

21. DAHL, E.V., BAGGENSTOSS, A.H. and DeWEERD, J.H.: Testicular Lesions of Periarteritis Nodosa, with Special Reference to Diagnosis.
Amer. J. Med. 28, 222 - 228, 1960.

22. DARBY, Ch.P. and C.U. KYONG: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
J. Amer. med. Ass. 236, 2295 - 2297, 1976.

23. DIETRICH, F.M.: Panarteriitis der Lunge beim Neugeborenen.
Ann. paediat. (Basel) 190, 362 - 376, 1958.

24. EDITORIAL: Kawasaki Disease.
Lancet I, 675 - 676, 1976.

25. EDITORIAL: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: A New Disease.
Brit. med. J. I, 407, 1977.

26. ELWOOD, J.S.: Polyarteritis Nodosa in the Lung of a Newborn Infant.
Arch. Path. 60, 179 - 189, 1955.

27. FAGER, D.B., BIGLER, J.A. and J.P. SIMONDS: Polyarteritis Nodosa in Infancy and Childhood.
J. Pediat. 39, 65 - 79, 1951.

28. FANCONI, A., BODMER, P. und B. EGLOFF: Akutes mukokutanes Lymphknotensyndrom (Kawasaki-Syndrom) mit letaler Periarteriitis nodosa der Kranzarterien. Ein weiterer Fall aus Europa.
Helv. paediat. Acta 33, 135 - 140, 1978.

29. FAUCI, A.S. (MODERATOR): NIH CONFERENCE
The Spectrum of Vasculitis. Clinical, Pathologic, Immunologic, and Therapeutic Considerations.
Ann. intern. Med. 89, 660 - 676, 1978.

30. FETTERMAN, G.H. and Y. HASHIDA: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS): A Disease Widespread in Japan which Demands our Attention.
Pediatrics 54, 268 - 270, 1974.

31. FOSSARD, C. and R.A. THOMPSON: Mucocutaneous Lymph-Node Syndrome (Kawasaki Disease): Probable Soluble-Complex Disorder.
Brit. med. J. I, 883, 1977.

32. FUJIWARA, H. and Y. HAMASHIMA: Pathology of the Heart in Kawasaki Disease.
Pediatrics 61, 100 - 107, 1978.

33. FUJIWARA, H., KAWAI, Ch. and Y. HAMASHIMA: Clinico-pathologic Study of the Conduction Systems in 10 Patients with Kawasaki`s Disease (Mucocutaneous Lymph Node Syndrome).
Amer. Heart J. 96, 744 - 750, 1978.

34. GILLESPIE, D.N., BURKE, E.C. and K.E. HOLLEY: Polyarteritis Nodosa in Infancy.
Mayo Clin. Proc. 48, 773 - 775, 1973.

35. GLANZ, S., BITTNER, S.J., BERMAN, M.A., DOLAN, T.F., and N.S. TALNER: Regression of Coronary-Artery Aneurysms in Infantile Polyarteritis Nodosa.
New Engl. J. Med. 294, 939 - 941, 1976.

36. GODER, G.: Zur Panarteriitis nodosa im Kindesalter.
Z. ges. inn. Med. 11, 652 - 657, 1956.

37. GÖTZ, E.G.: Panarteriitis nodosa der Koronargefäße bei einem neuneinhalb Monate alten Kind.
Klinische Pädiatrie 184, 288 - 293, 1972.

38. GOLDSMITH, R.W., GRIBETZ, D. and L. STRAUSS : Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) in the Continental United States.
Pediatrics 57, 431 - 435, 1976.

39. HAMASHIMA, Y., KISHI, K. and K. TASAKA : Rickettsia-like Bodies in Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymph-Node Syndrome.
Lancet II , 42, 1973.

40. HEWITT, C.J. : Case of Kawasaki Disease.
Brit. med. J. I , 883 - 884, 1977.

41. HICSÖNMEZ, G., KANRA, G., KOCAK, H. and S. ÖZSOYLU : Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
Clin. Pediat. (Phila.) 16, 480 - 481, 1977.

42. HIROSE, S. and Y. HAMASHIMA : Morphological Observations on the Vasculitis in the Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. A Skin Biopsy Study of 27 Patients.
European Journal of Pediatrics 129, 17 - 27, 1978.

43. HOSAKI, J., ABE, S., SHOBACK, B.R., YOSHIMATU, A. and T. MIGITA : Mucocutaneous Lymph Node Syndrome with Various Arterial Lesions.
Helv. paediat. Acta 33, 127 - 133, 1978.

44. HUSSEY, H.H.: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: Second Alert.
J. Amer. med. Ass. 237, 2326 - 2327, 1977.

45. JOHANSMANN, R.J. and P.M. ZEEK: Periarteritis Nodosa in a Week-Old Infant.
Arch. Path. 58, 207 - 213, 1954.

46. JOHN, T.J., DeBENEDETTI, C.D. and M.L. ZEE: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in Arizona.
Amer. J. Dis. Child. 130, 613 - 614, 1976.

47. KALKE , B. and J.E. EDWARDS: Localized Aneurysms of the Coronary Arteries.
Angiology 19, 460 - 470, 1968.

48. KATO, H., KOIKE, S., YAMAMOTO, M., ITO, Y. and E. YANO: Coronary Aneurysms in Infants and Young Children with Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
J. Pediat. 86, 892 - 898, 1975.

49. KATO, S., KIMURA, M., TSUJI, K., KUSAKAWA, S., ASAI, T., JUJI, T., and T. KAWASAKI: HLA Antigens in Kawasaki Disease.
Pediatrics 61, 252 - 255, 1978.

50. KAWASAKI, T.: MCLS - Clinical Observation of 50 Cases. (in japanischer Sprache)
Jap. Allerg. 16, 178 - 198, 1967.

51. KAWASAKI, T.: Reply on Dr. Cheek's letter. (16)
Pediatrics 56, 336 - 337, 1975.

52. KAWASAKI, T., KOSAKI, F., OKAWA, S., SHIGEMATSU, I., and H. YANAGAWA: An New Infantile Acute Febrile Mucocutaneous Lymoh Node Syndrome (MLNS) Prevailing in Japan.
Pediatrics 54, 271 - 276, 1974.

53. KEGEL, S.M., DORSEY, T.J., ROWEN, M. and W.F. TAYLOR: Cardiac Death in Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
Amer. J. Cardiol. 40, 282 - 286, 1977.

54. KELLERER, K., STÖGMANN, W. und H. BECKER: Myokardschaden bei infantilen Koronarerkrankungen.
Wien. klin. Wschr. 84, 609 - 612, 1972.

55. KIM, J., YEO, Y. and D.B. LEE: MLNS, Clinical Observation of Eight Cases.
Korea N. Med. J. 16, 1157 - 1160, 1973.

56. KITAMURA, S., KAWASHIMA, Y., FUJITA, T., MORI, T., OYAMA, C., FUJINO, M., KOZUKA, T., NISHIZAKI, K. and H. MANABE: Aortocoronary Bypass Grafting in a Child with Coronary Artery Obstruction Due to Mucocutaneous Lymphnode Syndrome. Report of a Case.
Circulation 53, 1035 - 1040, 1976.

57. KITAMURA, S., KAWASHIMA, Y., KAWACHI, K., FUJINO, M., KOZUKA, T., FUJITA, T. and H. MANABE: Left Ventricular Function in Patients with Coronary Arteritis Due to Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome or Related Diseases.
Amer. J. Cardiol. 40, 156 - 164, 1977.

58. KRIEGER, I. and A.J. BROUGH: Raynaud`s Phenomenon in an Infant.
J. Pediat. 80, 145 - 151, 1972.

59. KROUS, H.F., CLAUSEN, C.R. and C.G. RAY: Elevated Immunoglobulin E in Infantile Polyarteritis Nodosa.
J. Pediat. 84, 841 - 845, 1974.

60. KÜHNER, U., ACKERMANN, R. und H. FROHMÜLLER: Zur Diagnose und Therapie einer Panarteriitis im Kindesalter.
Klinische Pädiatrie 184, 399 - 408, 1972.

61. KÜHNER, U., ROMEN, W. und K. SANDHAGE: Isolierte Panarteriitis der Coronararterien im Säuglingsalter.
Mschr. Kinderheilk. 122, 18 - 22, 1974.

62. KUSAKAWA, S. and D.C. HEINER: Elevated Levels of Immunoglobulin E in the Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
Pediat. Res. 10, 108 - 111, 1976.

63. KUSSMAUL, A. und K. MAIER: Über eine bisher nicht beschriebene eigenthümliche Arterienerkrankung (Periarteriitis nodosa), die mit Morbus Brightii und rapid fortschreitender allgemeiner Muskellähmung einhergeht.
Dtsch. Arch. klin. Med. I, 484 - 517, 1866.

64. LANDING, B.H., and E.J. LARSON: Are Infantile Periarteritis Nodosa with Coronary Artery Involvement and Fatal Mucocutaneous Lymph Node Syndrome the Same? Comparison of 20 Patients from North America with Patients from Hawaii and Japan.
Pediatrics 59, 651 - 662, 1977.

65. LAUER, B.A., BRUHN, F.W., TODD, J.K. and W.A. TODD: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in Denver.
Amer. J. Dis. Child. 130, 610 - 612, 1976.

66. LEFF, R., HARRER, W.V., BAYLIS, J.C., JACKSON, L. and K. FABER: Polyarteritis Nodosa in Two Siblings.
Amer. J. Dis. Child. 121, 67 - 70, 1971.

67. LIDDICOAT, J.E., BIKASSY, S.M., O'DONNELL, M.J. and DeBAKEY, M.E.: Coronary Artery Aneurysms in a 9-Year-Old Child.
Surgery 76, 845 - 847, 1974.

68. LLOYD, A., KEMBALL, M. and G. FRASER: Peripheral Gangrene in Infancy and Childhood.
Brit. med. J. I, 468 - 470, 1967.

69. LOCHER, G.W., STOCKER, F. und J.W. WEBER: Nekrotisierende Arteriitis im Säuglingsalter.
Schweiz. med. Wschr. 104, 1660 - 1667, 1974.

70. LYEN, K.R. and BROOK, C.G.D.: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in Two Siblings.
Brit. med. J. I, 1187, 1978.

71. MAGILAVY, D.B., PETTY, R.E., CASSIDY, J.T. and D.B. SULLIVAN: A Syndrome of Childhood Polyarteritis. J. Pediat. 91, 25 - 30, 1977

72. DeMATTEIS, F. e G. VESI: La periarterite nodosa nell'infanzia. Rassegna della letteratura, contributo e valutazioni. Minerva pediat. 21, 1753 - 1792, 1969.

73. McMARTIN, D.E., STONE, A.J. and R.H. FRANCH: Multiple Coronary-Artery Aneurysms in a Child with Angina Pectoris. New Engl. J. Med. 290, 669 - 670, 1974.

74. MELAM, H. and R. PATTERSON: Periarteritis Nodosa. A Remission Achieved with Combined Prednisone and Azathioprine Therapy. Amer. J. Dis. Child. 121, 424 - 427, 1971.

75. MELISH, M.E., HICKS, P.M. and E. LARSON: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MCLS) in the United States. (Abstract) Pediat. Res. 8, 427, 1974.

76. MELISH, M.E., HICKS, R.M. and E.J. LARSON: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome in the United States. Amer. J. Dis. Child. 130, 599 - 607, 1976.

77. MICHALAK, T.: Immune Complexes of Hepatitis B Surface Antigen in the Pathogenesis of Periarteritis Nodosa. A Study of Seven Necropsy Cases. Amer. J. Path. 90, 619 - 632, 1978.

78. MONTEMEZZI, L. e A. GALIMBERTI: Sulla Panarterite nodosa del 1° anno di vita. (Contributo anatomo-clinico con presentazione di un caso personale e rassegna della letteratura)
Fracastoro 61, 856 - 871, 1968.

79. MORENS, D.M.: Thoughts on Kawasaki Disease Etiology.
J. Amer. med. Ass. 241, 399, 1979.

80. MORENS, D.M., and R.J. O'BRIEN: Kawasaki Disease in the United States.
J. infect. Dis. 137, 91 - 93, 1978.

81. MORTIMER, E.A.: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. The Epidemiologic Approach Toward Finding Its Causation.
Amer. J. Dis. Child. 130, 593 - 594, 1976.

82. von MÜHLENDAHL, K.E.: Das mukokutane Lymphknotensyndrom (Kawasaki - Krankheit).
Deutsches Ärzteblatt 26, 1761 - 1763, 1979.

83. MUNRO - FAURE, H.: Necrotizing Arteritis of the Coronary Vessels in Infancy. Case Report and Review of the Literature.
Pediatrics 23, 914 - 926, 1959.

84. NUYTS, J.P., BOMBART, E., DEBRUXELLES, P., BOMBART-THOREUX, M., GOSSELIN, B. et A. LACOMBE:
La périartérite noueuse. A propos de deux observations (forme cutanée chez le nourrisson - forme rénale chez le grand enfant).
Lille méd. 15, 515 - 527, 1970.

85. NYERGES, G., BARNA, M. and L. MOLN`AR: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome: Three Cases Observed in Hungary. Acta paediat. Acad. Sci. hung. 19, 1 - 7, 1978.

86. ONOUCHI, Z., TOMIZAWA, N., GOTO, M., NAKATA, K., FUKUDA, M. and M. GOTO: Cardiac Involvement and Prognosis in Acute Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. Chest 68, 297 - 301, 1975.

87. PASETTI, M. e G. PUJATTI: Rilievi clinici ed istopatologici sulla panarterite nodosa del lattante. Riv. Anat. pat. 29, 732 - 751, 1966.

88. RADFORD, D.J., SONDHEIMER, H.M., WILLIAMS, G.J. and R.S. FOWLER: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome with Coronary Artery Aneurysm. Amer. J. Dis. Child. 130, 596 - 598, 1976.

89. RAFFI, A. et R. LAURENT: Les particularités de la périartérite noueuse du nourrisson et de l`enfant. Pédiatrie 26, 517 - 527, 1971.

90. REIMOLD, E.W., WEINBERG, A.G., FINK, C.W. and N.D. BATTLES: Polyarteritis in Children. Amer. J. Dis. Child. 130, 534 - 541, 1976.

91. ROBERTS, F.B. and G.H. FETTERMAN: Polyarteritis Nodosa in Infancy. J. Pediat. 63, 519 - 529, 1963.

92. ROSE, G.A. and H. SPENCER: Polyarteritis Nodosa.
Quart. J. Med. 26, 43 - 81, 1957.

93. ROYER, P., HABIB, R. et H. MATHIEU: Nephropathies de la P.A.N. Problémes actuels de néphrologie infantile.
Ed. Méd. Flammarion, Paris, 1963.

94. SCOPES, J.W. and J.A. HULSE: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
Brit. med. J. I, 511, 1977.

95. SEABRA-GOMES, R., SOMERVILLE, J., ROSS, D.N., EMANUEL, R., PARKER, D.J. and M. WONG: Congenital Coronary Artery Aneurysms.
Brit. Heart J. 36, 329 - 335, 1974.

96. SMITH, A.D.: Infantile Polyarteritis and Kawasaki Disease.
Acta Paediat. Scand. 66, 381 - 384, 1977.

97. SOREL, R. BOUISSOU, M.: A propos de deux observations de PAN.
Arch. franc. Pédiat. 24, 825 - 831, 1967.

98. SPIRER, Z., KEISAR, N., DIAMANT, S. and N. BOGAIR: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. (Authors translation)
Harefuah 93, 291 - 292, 1977.

99. STECHENBERG, B.W. and J.P. KEATING: Previously Reported Unrecognized MLNS.
Pediatrics 56, 839, 1975.

100. TAKAO, A., KUSAKAWA, S., HAMADA, I., ANDO, M., and T. ASAI: Cardiovascular Lesions of Muco-cutaneous Lymphnode Syndrome.
Circulation Suppl. III 49/50, III-39, 147, 1974.

101. TANAKA, N.: Kawasaki Disease (Acute Febrile Infantile Muco-cutaneous Lymph Node Syndrome) in Japan: Relationship with Infantile Periarteritis Nodosa.
Path. et Microbiol. (Basel) 43, 204 - 218 (120 -134), 1975.

102. TANAKA, N., SEKIMOTO, K. and S. NAOE: Kawasaki Disease. Relationship with Infantile Periarteritis Nodosa.
Arch. Path. Lab. Med. 100, 81 - 86, 1976.

103. TANAKA, N., SEKIMOTO, K. and S. NAOE: Arteritis in Mucocutaneous Lymph Node Syndrome - Its Comparison with Infantile Periarteritis Nodosa.
Jap. J. clin. Med. 34, 259 - 268, 1976.

104. TANG, H.L., and A.J. SEGAL: Polyarteritis Nodosa of Infancy.
J. Amer. med. Ass. 217, 1666 - 1670, 1971.

105. TOMISAWA, M., ONOUCHI, Z., GOTO, M., NAKATA, K. and K. TANAKA: Ultrastructure of the Myocardium in Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome.
Jap. Circulat. J. (En.) 41, 151 - 157, 1977.

106. TREPO, C.G., THIVOLET, J. and A.M. PRINCE: Australia Antigen and Polyarteritis Nodosa.
Amer. J. Dis. Child. 123, 390 - 392, 1972.

107. TREPO, C.G., ZUCKERMAN, A.J., BIRD, R.G. and A.M. PRINCE: The Role of Circulating Hepatitis B Antigen/Antibody Immune Complexes in the Pathogenesis of Vascular and Hepatic Manifestations in Polyarteritis Nodosa.
J. clin. Path. 27, 863 - 868, 1974.

108. VALAES, T.: MCLS in Athens, Greece. (Letter)
Pediatrics 55, 295, 1975.

109. VILLARD, G. KELLER, A.-M., JUILLARD, Ed. et C. BOZIC: Observation d'un cas de périartérite noueuse infantile.
Rev. méd. Suisse rom. 97, 417 - 420, 1977.

110. WALKER, S.H., QUINTERO, B.A. and F.J. HELDRICH: Mucocutaneous Lymph Node Syndrome. (Letter)
Amer. J. Dis. Child. 130, 1164, 1976.

111. WILMER, H.A. : Two Cases od Periarteritis Nodosa Occuring in the First Month of Life.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 77, 275 - 279, 1945.

112. WUILLOUD, A.H., SCHILT, U. und E. ROSSI: Das "mukokutane Lymphknotensyndrom" oder Morbus Kawasaki.
Helv. paediat. Acta. 34, 161 - 166, 1979.

113. YANAGISAWA, M., KOBAYASHI, N. and S. MATSUYA:
Myocardial Infarction Due to Coronary Thrombarteritis, Following Acute Febrile Mucocutaneous Lymph Node Syndrome (MLNS) in an Infant.
Pediatrics 54, 277 - 281, 1974.

114. ZEEK, P.M.: Periarteritis Nodosa: A Critical Review.
Amer. J. clin. Path. 22, 777 - 790, 1952.

115. ZEEK, P. M.: Periarteritis Nodosa and Other Forms of Necrotizing Angiitis.
New Engl. J. Med. 248, 764 - 772, 1953.

116. ZUCKERMAN, A.J.: Hepatitis B, Immune Complexes and Pathogenesis of Polyarteritis Nodosa.
J. clin. Path. 29, 84 - 85, 1976.

117. (Nach Fertigstellung des Manuskripts veröffentlicht)(S. 20)
KATO, H., KOIKE, S., and T. YOKOYAMA :
Kawasaki Disease: Effect of Treatment on Coronary Artery Involvement.
Pediatrics 63, 175 - 179, 1979.

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. W. Hagge, danken für wertvolle Anregungen und die kritische Durchsicht der Arbeit.

Lebenslauf

Am 16. Mai 1948 wurde ich, Waldemar Ertelt, als Sohn des Apothekers Heinz Ertelt und seiner Ehefrau Olga, geb. Fischer in Immenstadt geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Grundschule in Weingarten, danach das Staatliche Gymnasium in Hechingen, wo ich am 15.10.1966 das Abitur ablegte. 1955 starb meine Mutter, 1960 mein Vater.

Von Herbst 1966 bis 1972 studierte ich Humanmedizin in Tübingen mit Ausnahme von zwei klinischen Semestern in Mainz. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 4. August 1972 in Tübingen. Während meiner Medizinalassistentenzeit von Sept. 1972 bis Dez. 1973 war ich in folgenden Stuttgarter Krankenhäusern beschäftigt: 5 Monate in der II. Inneren Abteilung des Robert Bosch Krankenhauses (Prof. Dr. W.A. Müller), 4 Monate in der Chirurgischen Klinik des Diakonissen-krankenhauses (Prof. Dr. D. Lorenz), 5 Monate in der Kinderklinik des Olgahospitals (Prof. Dr. W. Hagge). Meinen Wehrdienst leistete ich ab vom Januar 1974 bis März 1975.

Seit April 1975 bin ich als Assistenzarzt in der Kinderklinik des Olga-hospitals tätig, seit Okt. 1977 habe ich mich in pädiatrischer Hämatologie und Onkologie spezialisiert. Im Rahmen dieser Ausbildung besuchte ich 1978 für 3 Monate die pädiatrisch-onkologischen Zentren in Memphis und Philadelphia, USA .

Seit 1972 bin ich mit Maria, geb. Müller verheiratet und habe drei Kinder.